

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1942

THÈSE

N<sup>o</sup>  
**212**

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Guy MIGEON

Né le 26 mai 1885 à Paris.

présentée et soutenue publiquement le

4 JUL 1942

1942

Contribution à l'étude des préparations de cortico-surrénale et à leur titrage biologique

---

*Président : M. TIFFENEAU, professeur*

---

POITIERS

SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'IMPRIMERIE ET DE LIBRAIRIE  
6 et 8, rue Henri-Oudin, 6 et 8

---

1942



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1942

No .....

# THÈSE

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Guy MIGEON

*Né le 26 mai 1885 à Paris*

présentée et soutenue publiquement le

1942

---

### Contribution à l'étude des préparations de cortico-surrénale et à leur titrage biologique

---

*Président : M. TIFFENEAU, professeur*

---

POITIERS

SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'IMPRIMERIE ET DE LIBRAIRIE

6 et 8, rue Henri-Oudin, 6 et 8

—  
1942

I. — PROFESSEURS

|                                                                     | MM.               |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Anatomie .....                                                      | ROUVIÈRE.         |
| Physiologie .....                                                   | LÉON BINET.       |
| Physique médicale.....                                              | STROHL.           |
| Chimie médicale.....                                                | POLONOVSKI.       |
| Bactériologie.....                                                  | GASTINEL.         |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale.....                   | BRUMPT.           |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                         | BAUDOUIN.         |
| Pathologie médicale .....                                           | N...              |
| Pathologie chirurgicale .....                                       | QUÉNU.            |
| Anatomie pathologique .....                                         | LEROUX.           |
| Histologie.....                                                     | CHAMPY.           |
| Pharmacologie et matière médicale .....                             | TIFFENEAU.        |
| Thérapeutique .....                                                 | AUBERTIN.         |
| Hygiène et médecine préventive .....                                | TANON.            |
| Médecine légale .....                                               | DUVOIR.           |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....                    | Henri BÉNARD.     |
| Pathologie expérimentale et comparée.....                           | CHIRAY            |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                      | ABRAMI.           |
| Clinique médicale.....                                              | FIESSINGER.       |
|                                                                     | HARVIER.          |
|                                                                     | P.-VALLÉRY-RADOT. |
| Hygiène et clinique de la première enfance.....                     | CATHALA.          |
| Clinique des maladies des enfants.....                              | Robert DEBRÉ.     |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..... | LAIGNEL-LAVASTINE |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....               | GOUGEROT.         |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                      | GUILLAIN.         |
| Clinique des maladies infectieuses.....                             | LEMIERRE.         |
|                                                                     | CADENAT.          |
| Clinique chirurgicale .....                                         | GOSSET.           |
|                                                                     | LENORMANT.        |
| Clinique ophtalmologique.....                                       | MONDOR.           |
| Clinique urologique .....                                           | VELTER.           |
|                                                                     | CHEVASSU.         |
| Clinique d'accouchements .....                                      | COUVELAIRE.       |
|                                                                     | LÉVY-SOLAL.       |
| Clinique gynécologique .....                                        | PORTES.           |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....                 | MOCQUOT.          |
| Clinique thérapeutique médicale .....                               | LEVEUF.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                             | LOEPER.           |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                           | LEMAITRE.         |
| Clinique propédeutique.....                                         | BROCC.            |
| Clinique de la Tuberculose .....                                    | M. VILLARET.      |
| Clinique chirurgicale orthopédique .....                            | TROISIER.         |
| Clinique de cardiologie.....                                        | MATHIEU.          |
| Clinique de neurochirurgie .....                                    | DONZELOT.         |
| Assistance médico-sociale .....                                     | CLOVIS VINCENT.   |
|                                                                     | N...              |
| Professeurs sans chaire .....                                       | DOGNON.           |
|                                                                     | GIROUD.           |
|                                                                     | HAZARD.           |
|                                                                     | JAYLE.            |
|                                                                     | JOANNON.          |
|                                                                     | OLIVIER.          |
|                                                                     | VERNE.            |



## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

### MM.

|                                   |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| AMELINE .....                     | Pathologie chirurgicale  |
| BARIÉTY.....                      | Pathologie médicale.     |
| BERNARD Etienne ..                | Pathologie médicale.     |
| BESANÇON (Justin) ..              | Hydrologie.              |
| BONNET .....                      | Bactériologie.           |
| BOULIN.....                       | Pathologie médicale.     |
| BROUET .....                      | Pathologie médicale.     |
| BULLIARD .....                    | Histologie.              |
| CACHERA .....                     | Pathologie médicale.     |
| CORDIER.....                      | Anatomie.                |
| COSTE .....                       | Pathologie médicale.     |
| COUVELAIRE (Roger)..              | Urologie.                |
| DELARUE .....                     | Anatomie pathologique.   |
| DELAY.....                        | Pathologie médicale.     |
| DEGREZ (H.).....                  | Physique.                |
| DESOILLE .....                    | Médecine légale.         |
| DIGONNET .....                    | Obstétrique.             |
| DOGNON .....                      | Physique.                |
| FEVRE .....                       | Pathologie chirurgicale. |
| FUNCK-BRENTANO ..                 | Pathologie chirurgicale. |
| GALLIARD .....                    | Parasitologie.           |
| GARCIN.....                       | Pathologie médicale.     |
| M <sup>lle</sup> GAUTHIER-VILLARS | Anatomie                 |
|                                   | pathologique.            |
| DE GENNES .....                   | Pathologie médicale.     |

### MM.

|                                |                           |
|--------------------------------|---------------------------|
| HAGUENAU .....                 | Pathologie médicale.      |
| LACOMME .....                  | Obstétrique.              |
| LANTUÉJOUL .....               | Obstétrique.              |
| LAVIER .....                   | Parasitologie.            |
| LELONG .....                   | Pathologie médicale.      |
| LEMAIRE .....                  | Pathologie expérimentale. |
| LENÈGRE.....                   | Pathologie médicale.      |
| M <sup>lle</sup> J. LÉVY ..... | Pharmacologie.            |
| MARCHAL .....                  | Pathologie médicale.      |
| MÉNÉGAUX .....                 | Pathologie chirurgicale.  |
| MOLLARET.....                  | Pathologie médicale.      |
| MOUQUIN .....                  | Pathologie médicale.      |
| PATEL.....                     | Pathologie chirurgicale.  |
| PETIT-DUTAILLIS ...            | Pathologie chirurgicale.  |
| RENARD .....                   | Ophtalmologie.            |
| RICHET.....                    | Physiologie.              |
| SÉNÈQUE.....                   | Pathologie chirurgicale.  |
| SICARD .....                   | Pathologie chirurgicale.  |
| SOULIE .....                   | Pathologie médicale.      |
| SUREAU .....                   | Obstétrique.              |
| TURPIN.....                    | Pathologie médicale.      |
| WILMOTH .....                  | Pathologie chirurgicale.  |

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

### MM.

|                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| ALGLAVE .....      | Pathologie chirurgicale. |
| CHAILLEY-BERT .... | Physiologie.             |
| GUÉNIOT .....      | Obstétrique.             |
| HEITZ-BOYER .....  | Pathologie chirurgicale. |
| HUGUENIN .....     | Anatomie Pathologique.   |

### MM.

|                   |                  |
|-------------------|------------------|
| LE LORIER.....    | Obstétrique.     |
| NEVEU-LEMAIRE.... | Parasitologie.   |
| PIEDELIEVRE.....  | Médecine légale. |
| VAUDESCAL.....    | Obstétrique.     |

## IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

### MM.

|                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| ALAJOUANINE.....  | } Clinique médicale. |
| BRULÉ .....       |                      |
| CHABROL .....     |                      |
| CHEVALLIER .....  |                      |
| LAROCHE Guy ..... |                      |
| LIAN .....        |                      |
| MOREAU .....      |                      |
| SÉZARY.....       |                      |

### MM.

|                   |                          |
|-------------------|--------------------------|
| BASSET .....      | } Clinique chirurgicale. |
| GATELLIER.....    |                          |
| de GAUDART d'AL.. |                          |
| LAINES.....       |                          |
| MOULONGUET .....  |                          |
| MOURE .....       |                          |

### MM.

|              |                          |
|--------------|--------------------------|
| ECALLE ..... | } Clinique obstétricale. |
| VIGNES ..... |                          |

## V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

|                         |                      |
|-------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé.. | Education physique.  |
| LEDOUX-LEBARD .....     | Radiologie clinique. |
| DECHAUME .....          | Stomatologie.        |
| N.....                  | Puériculture.        |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'en leur donner aucune approbation ni improbation.*

---

---

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. TIFFENEAU,

Doyen honoraire de la Faculté de Médecine,  
Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine.

*En témoignage de respectueuse reconnaissance  
pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant la pré-  
sidence de cette thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

- M. LE PROFESSEUR PAUL CARNOT.
- M. LE PROFESSEUR CUNÉO.
- M. LE PROFESSEUR BAUDOUIN.
- M. LE DOCTEUR ANDRÉ MARTIN.
- M. LE DOCTEUR HALBRON.
- M. LE PROFESSEUR LEREBoullet.
- M. LE PROFESSEUR GUILLAIN.
- M. LE PROFESSEUR GOUGEROT.
- M. LE PROFESSEUR LEMIERRE.
- M. LE DOCTEUR DEVRAIGNE.
- M. LE PROFESSEUR CLAUDE.
- M. LE PROFESSEUR MARION.
- M. LE PROFESSEUR LEMAITRE.
- M. LE PROFESSEUR TERRIEN.



## Introduction.

Organes énigmatiques dont le rôle a longtemps résisté à la sagacité des chercheurs, les capsules surrénales, dont l'étude physiologique et chimique est récemment à peu près élucidée, sont pour le pharmacologue l'objet de plusieurs points encore obscurs.

Comme dans tous les problèmes d'endocrinologie, c'est aux cliniciens que revient le mérite d'avoir apporté sur la fonction des glandes surrénales quelque clarté. Au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, Addison, qui a laissé son nom au syndrome qu'il a le premier observé, décrivait un état pathologique qu'il attribuait à l'atteinte des capsules surrénales (1855). Cette observation était capitale, puisqu'elle aiguillait aussitôt après (1856) Brown-Séquard vers la magnifique découverte du rôle essentiel de la glande surrénale, organe vital et antitoxique. Ses successeurs (Biedl-Houssay) dissociaient cette glande en deux parties absolument distinctes, la médullaire et la corticale.

Il appartenait alors au pharmacologue, dont l'étude systématique s'est produite beaucoup plus tard (1927), de montrer non seulement que l'extrait surrénalien permet de suppléer chez l'animal décapsulé à la déficience provoquée par l'ablation de la glande, mais qu'il est possible d'obtenir deux sortes de produits opothérapiques spécifiquement distincts, l'un à action corticale, l'autre à action médullaire.

Il restait, dans une dernière étape, à isoler les hormones

responsables des effets surréaliens, à en faire la synthèse, à démontrer leur identité avec les extraits glandulaires, enfin à les doser dans le sang, les tissus et les extraits opothérapiques.

Dans ce but, il était indispensable de posséder un test sensible et spécifique permettant de déterminer qualitativement et quantitativement les hormones surréaliennes.

Ce test existe pour l'hormone de la médullo-surrénale, l'adrénaline ; il est basé sur son action sympathomimétique. Malheureusement il n'en est pas de même pour l'hormone de la cortico-surrénale. Les divers critères proposés sont nombreux ; aucun ne semble doté à la fois des qualités de sensibilité, de précision, de spécificité qui sont exigées par le pharmacologue, mais quelques-uns ont été suffisants pour guider le chimiste dans l'isolement des principes actifs de la glande.

Sans nul doute, la découverte de ces tests est très difficile. Après avoir résumé, dans une première partie, l'état actuel de nos connaissances biologiques, chimiques et pharmacodynamiques sur la cortico-surrénale, nous montrerons, dans une seconde partie, les efforts multiples et incessants des pharmacologues, qui ne semblent pas, à l'heure présente, avoir abouti à des résultats définitifs. Dans une troisième et dernière partie, nous exposerons l'état actuel de nos recherches personnelles, que la guerre a interrompues et que les circonstances matérielles à notre retour de captivité nous obligent à ne pas poursuivre pour le moment.

Ce travail a été réalisé en 1939, au Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris, sous la direction de M. le doyen Tiffeneau. Qu'il nous soit permis de lui adresser l'expression de notre vive gratitude pour l'amabilité avec laquelle il a mis à notre disposition les ressources du laboratoire et pour la bienveillance qu'il nous a témoignée dans nos travaux.

Nous devons également adresser nos remerciements les plus cordiaux à M. R. Cahen, le promoteur et l'animateur de cette thèse, dont nous avons mis à contribution la grande expérience et qui nous a prodigué ses conseils.

Nous regrettons de ne pouvoir continuer actuellement cette étude, dont l'expérimentation date déjà de trois années.

---



## PREMIÈRE PARTIE

# ÉTUDE DOCUMENTAIRE SUR LA PHYSIOLOGIE ET LA PHARMACO- LOGIE DE LA CORTICO-SURRÉNALE

---

Parmi les glandes endocrines les capsules surrénales présentent un rôle historique capital et occupent une place prépondérante, car c'est à leur propos qu'avec Brown-Séquard s'est posé le problème de l'endocrinologie. Pour la surrénale un tel problème est aujourd'hui presque entièrement résolu, du fait des efforts successifs de la clinique, de l'expérimentation physiologique et de la pharmacologie.

Ces diverses étapes dans nos connaissances de la surrénale sont très brièvement résumées dans les trois chapitres suivants.

---

## CHAPITRE PREMIER.

### Notions cliniques sur la surrénale.

C'est en 1855 que Thomas Addison, du Saint-James Hospital de Londres, décrivait le syndrome qui porte son nom. Asthénie physique et psychique, pigmentation diffuse, troubles digestifs, légère tachycardie, souvent hypotension et hypothermie, mort survenant au milieu des convulsions, tels étaient les symptômes qu'Addison attribuait à une tuberculose bilatérale des capsules surrénales.

Un an plus tard, Hutchinson publiait un certain nombre d'observations sur cette maladie.

Après Vaccoud (1866) qui faisait le point sur la question, Dieulafoy isolait les formes frustes sans mélanodermie. La petite insuffisance est caractérisée par de l'asthénie, des troubles dyspeptiques, de l'hypotension, de la vagoton<sup>ie</sup>ie.

En 1898, Sergent et Bernard distinguaient de la maladie d'Addison les insuffisances surrénales aiguës.

A l'inverse des syndromes d'insuffisance, on a pu décrire des syndromes d'hyperfonctionnement surrénal : hypertension paroxystique, et plus particulièrement les tumeurs de la zone corticale qui provoquent des symptômes génitaux. L'épiphrome est soit bénin et donne le pseudohermaphrodisme surrénal à type gynandroïde, soit malin et donne le virilisme surrénal.

## CHAPITRE II

### **Physiologie de la surrénale.**

A l'étape clinique, abordée et résolue presque définitivement par Addison, a succédé rapidement l'étape physiologique qui a permis de préciser le rôle complexe de la surrénale.

En 1856, Brown-Séquard tentait de reproduire expérimentalement la maladie d'Addison ; l'ablation des capsules surrénales, réalisée par lui sur le chien, le chat, le lapin, le cobaye, se montrait constamment et rapidement mortelle. Après une période d'abattement avec des symptômes d'apathie, de fatigabilité, des troubles digestifs, tous signes communs avec la maladie d'Addison (la seule différence est l'absence de pigmentation), la mort se produit fatalement chez l'animal décapsulé. Brown-Séquard en déduisait que les surrénales sont indispensables à la vie et jouent un rôle antitoxique. Ces conclusions furent discutées par plusieurs auteurs qui prétendaient que la mort était due à la gravité de l'opération ou des lésions concomitantes, mais qu'une opération « bien conduite » n'était pas mortelle (Philippeaux, Harley). Dans ce dernier cas, la survie de l'animal résultait évidemment de la présence de surrénales accessoires. Les expériences d'Abelous et Langlois (1891), celles plus récentes de Strehl et Weiss,

de Stewart et Rogoff n'ont fait que confirmer les travaux de Brown-Séquard.

Cette fonction vitale de la surrénale a d'ailleurs été confirmée par la contre-épreuve : la greffe des surrénales (autogreffe de Haberer et Stoerk) permet de maintenir en vie un chien venant d'être bisurrénalectomisé, et la transfusion du sang efférent de surrénale permet d'amender les troubles de la décapsulation chez le chien (Abelous et Langlois). Enfin la transplantation d'une surrénale sur le rein (Busch et Van Bergen) ou mieux sur l'ovaire (Ingle, Hallen et Heslered) permet la survie de l'animal décapsulé.

L'anatomie comparée, l'embryologie et l'histologie des capsules surrénales incitaient ultérieurement les physiologistes à pousser plus loin le problème. On sait en effet que la capsule surrénale est un organe double, composé de deux parties embryologiquement différentes, la corticale d'origine mésodermique et la médullaire d'origine ectodermique. Ces deux parties sont séparées chez certaines espèces animales (sélaciens), mais étroitement unies chez l'homme et les mammifères. La technique des extirpations électives devait permettre d'établir plus finement le rôle complexe de la surrénale.

D'une part Biedl a pu, chez le chien de mer et la raie dont le tissu médullo-surrénal est indépendant de l'interrénal, homologue du cortex, limiter l'extirpation à l'interrénal et constater que seule cette partie est indispensable à la vie. Ces expériences ont été confirmées par Kisch (1928).

D'autre part, chez les mammifères, divers expérimentateurs ont pu réaliser une ablation élective : Wheeler et Vincent (1917) en détruisant au thermocautère la médullaire seule, Houssay et Lewis (1921) en curettant la médullaire, Lacasagne et Samsonow en détruisant la médullaire seule par le

rayonnement du radium. Ils observent la survie, alors que la destruction des deux capsules entières est fatale.

On admet donc qu'à la distinction anatomique correspond une distinction physiologique. La surrénale comprend deux zones qui ont des propriétés physiologiques différentes, la médullo-surrénale, qui intervient pour la sécrétion de l'adrénaline et dans le fonctionnement du système sympathique, et la cortico-surrénale qui est indispensable au maintien de la vie. Laissant de côté le rôle de la médullo-surrénale, nous n'envisagerons que le rôle si complexe de la cortico-surrénale.

Les fonctions du cortex surrénal sont de deux sortes. L'une est de signification sexuelle et est d'importance secondaire. A la fois mâle et femelle, elle est mise en évidence par les données de la pathologie humaine et par l'expérimentation sur l'animal. Nous n'examinerons que les fonctions essentielles et spécifiques du cortex.

A côté de son rôle antitoxique, une série de travaux récents a montré les multiples fonctions de la cortico-surrénale qui sont probablement, pour certaines d'entre elles, responsables du rôle vital de cet organe. Les fonctions, que nous passerons successivement en revue, sont la régulation du métabolisme des électrolytes et de l'équilibre sodium-potassium, la régulation du métabolisme de l'eau, l'assimilation des glucides, l'évolution de certaines vitamines, la régulation du métabolisme soufré et enfin le fonctionnement rénal.

#### 1. *Régulation du métabolisme des électrolytes et de l'équilibre Na/K.*

Baumann et Kurland (1926) observent que la décapsulation chez le lapin entraîne une diminution du sodium et du chlore plasmatique, avec une augmentation du potassium.

Loeb, puis Hasting et Compère, constatent une élimination urinaire massive de sodium, supérieure à l'ingestion, provoquant une hyponatrémie et une hypochlorémie ; il en résulte une acidose sanguine par diminution des bases et élimination des sels tampons (Peter et Van Slyke).

De nombreux auteurs essaient la contre-expérience et vérifient que l'administration de sel à l'animal décapsulé permet une survie prolongée.

Wilder et Kendall supposent que ces troubles du métabolisme du Na sont secondaires à ceux du métabolisme du K. Zwemer, Sullivan et Truszkowski observent chez l'animal décapsulé une tendance à la rétention du potassium, qui se manifeste par une élévation du taux du K plasmatique et même intracellulaire et qui explique l'hypersensibilité au potassium des animaux décapsulés (Marenzi et Houssay).

## *2. Régulation du métabolisme de l'eau.*

Le trouble du métabolisme des électrolytes entraîne celui du métabolisme de l'eau. C'est ainsi qu'on observe, au cours de la maladie d'Addison, un volume sanguin réduit, une masse liquide interstitielle diminuée, un poids très abaissé. Cachera et Barbier ont constaté que le traitement par l'hormone cortico-surrénale produit chez le malade une hausse rapide du poids, une augmentation du volume du sang, un accroissement des liquides interstitiels ; les transferts liquides se seraient produits en dehors de tout changement dans la concentration des liquides et notamment du Na.

## *3. Assimilation des glucides.*

La décapsulation entraîne une hypoglycémie et une diminution considérable du glycogène hépatique et tissulaire. Selon

Buell, Anderson et Strauss, il y aurait incapacité à transformer l'acide lactique en glycogène hépatique, de même qu'il existerait un ralentissement de l'absorption de l'acide lactique au niveau de l'intestin.

Verzar et Laszt attribuent ces troubles à un défaut de résorption de glucose dans l'intestin. Ils ont montré que la vitamine B<sub>2</sub>, acide phosphoro-flavinique, est à la base de la résorption normale du glucose en assurant la phosphorylation des graisses en phosphatide et celle du glucose en acide hexose-phosphorique. Or la cortico-surrénale est nécessaire pour permettre précisément la transformation de la lactoflavine en vitamine B<sub>2</sub>.

Le rôle de cet organe serait si grand dans l'assimilation des glucides que Britton et Silvette vont jusqu'à supposer que la cause de la mort chez les animaux surrénalectomisés doit être cherchée dans l'épuisement des glucides. La décapsulation entraîne aussi une augmentation de l'urée et de l'azote résiduel, mais ce trouble du métabolisme des protides n'est pas un phénomène spécifique.

#### 4. *Evolution de certaines vitamines.*

Les recherches récentes ont montré que le cortex surrénal intervient dans l'évolution de certaines vitamines.

Il entrepose et peut éventuellement céder la vitamine A (von Euler et Virgin, Malmejac, Chevallier et Choron).

Nous venons de voir qu'il régit les processus de phosphorylation, qui confèrent à la vitamine B<sub>2</sub>, et peut-être aussi à B<sub>1</sub>, leurs activités physiologiques essentielles.

Enfin la présence abondante de l'acide ascorbique au niveau de la surrénale est probablement l'indice de quelques relations entre la vitamine C et l'hormone cortico-surrénale.

### 5. *Régulation du métabolisme soufré.*

Comme l'a bien montré l'école française, la surrénale est, avec le foie, l'organe le plus actif de la régulation soufrée (Lœper, Decourt et Garcin) ; d'où son rapport avec la fonction pigmentaire et avec la synthèse du glutathion (Binet et Blanchetière). Aussi à l'insuffisance surrénale correspond dans le sang une augmentation du glutathion oxydé, une diminution du glutathion réduit et de la cystéine.

### 6. *Fonctionnement rénal.*

Les travaux de Jimenez ont montré que chez le chat décapsulé la production d'ammoniaque rénale est diminuée ou abolie. On peut concevoir que, faute de l'ammoniaque formé par le rein, l'organisme ait besoin de sodium pour neutraliser les acides libres.

---

### CHAPITRE III

## **Pharmacologie de la cortico-surrénale.**

Selon le critère de Gley, la nature endocrine de la sécrétion cortico-surrénalienne devait être démontrée par la disparition, au moyen d'extrait surrénal, des troubles résultant de la décapsulation.

La préparation de tels extraits est très difficile, aussi leur obtention n'a été que très tardive (1927). Jusqu'à cette date, les chercheurs, imitant Brown-Séquard, avaient, par l'injection de macérés de surrénale, tenté, mais en vain, de maintenir en vie des animaux bisurrénalectomisés.

L'obtention par l'école américaine d'extraits opothérapiques actifs, et plus ou moins concentrés, a conduit rapidement à l'isolement de principes actifs cristallisés dont la constitution est aujourd'hui connue et qui, injectés aux animaux décapsulés et à l'addisonien, corrigent les phénomènes de déficience surrénale.

Après avoir brièvement résumé les plus heureux des essais des pharmacologues pour obtenir des extraits surrénaux actifs nous indiquerons les procédés qui ont permis d'isoler leurs principes actifs dont nous donnerons les caractères physico-chimiques et les propriétés physiologiques, en insistant sur leurs caractères communs et différentiels avec ceux de la glande totale.

### 1. *Préparation d'extraits cortico-surrénaux.*

L'obtention d'extraits cortico-surrénaux actifs et concentrés est particulièrement délicate, car il existe dans cette glande un certain nombre de substances inactives ou non spécifiques qui possèdent les mêmes propriétés physiques et chimiques que les principes hormonaux.

Les premiers, en 1927, Stewart et Rogof réussirent à préparer un extrait capable de maintenir en survie, pendant quelques jours, le chat surrénalectomisé.

La même année, Hartman, avec ses collaborateurs, obtenait un extrait débarrassé d'adrénaline, qu'il nomme « cortine » et qui permet de maintenir en survie pendant 3 à 6 mois le chat décapsulé.

En 1929, Swingle et Pfiffner préparaient un soluté aqueux plus actif, puisqu'il est capable de maintenir en vie l'animal décapsulé aussi longtemps que l'on administre la substance.

Le mot cortine n'est plus réservé au seul produit d'Hartman ; il est maintenant étendu à tout extrait actif de cortico-surrénale.

### 2. *Préparation de principes hormonaux cristallisés.*

La purification poussée des extraits bruts, leur enrichissement en principe actif permirent d'isoler de la cortine plusieurs corps cristallisés. Ce travail fut mené simultanément dans plusieurs laboratoires, notamment par Kendall en 1929 et par Winterstein et Pfiffner en 1930.

Enfin en 1936, Reichstein parvenait à obtenir plusieurs substances cristallisées dont l'une, particulièrement active, était considérée par son auteur comme l'hormone corticale. Un an plus tard il réussissait à faire la synthèse de la désoxycorticostérone encore plus active.

La préparation de ces substances est très délicate. En principe on commence par préparer un extrait alcoolique total de surrénale ; on élimine l'adrénaline qui est absorbée par la permutite ; on concentre dans le vide. On sépare les produits actifs et les principes hormonaux en utilisant la différence de partage de ces substances entre le pentane et une solution hydroalcoolique ; on retrouve dans cette solution la majeure partie des principes actifs. On purifie par précipitations fractionnées de manière à obtenir toute une série de produits.

Une fraction se montrait plus active que les autres, la fraction A<sub>2</sub> nommée corticostérone par Reichstein. Elle provenait elle-même de la dissociation d'une fraction plus complexe A, identique celle-là au composé A de Winterstein et Pfiffer, au composé D de Kendall et au composé E de Myers, Mason et Kendall.

Cinq autres substances montraient une activité qualitativement semblable à celle de la cortine de Hartman ou de l'extrait de Swingle et Pfiffer : l'oxycorticostérone, la déhydrocorticostérone, la désoxycorticostérone de Reichstein, la substance M de Reichstein, la substance E de Kendall. D'autres, au contraire, étaient dénuées d'effet cortico-surrénalien.

D'autre part, on n'a pas pu amener à l'état cristallisé l'ensemble des substances à activité spécifique, dont la majeure partie n'est encore obtenue qu'à l'état amorphe (substance amorphe de Grollman).

On a isolé également d'autres principes actifs dépourvus de tout caractère hormonal, bien que responsables d'une partie de l'activité de la glande. Ce sont notamment la vitamine A, le carotène, les vitamines B<sub>1</sub> et B<sub>2</sub>, surtout la vitamine C et le glutathion.

Enfin on a isolé divers principes de nature hormonale, l'un

à action lutéinique, l'autre à action masculinisante (progestérone et adrénostérone).

3. *Caractères physicochimiques et constitution des principes actifs hormonaux spécifiques.*

Cette étude a été poursuivie surtout par Reichstein qui a envisagé principalement le plus actif des constituants, la corticostérone. Il a déterminé non seulement les constantes physiques, les principaux caractères physiques et les propriétés chimiques des corps qu'il a isolés, mais aussi leur constitution chimique (même squelette que le cholestérol).

a) *Corticostérone*. — Produit cristallin. P. F. + 180-182° (Reichstein et Laqueur). Soluble dans l'eau et les solvants organiques oxygénés (éther, acétate d'éthyle). Il présente un spectre d'absorption dans l'ultraviolet. Non réducteur, il est très sensible à l'action des alcalis. Il est remarquable par sa thermostabilité et sa résistance aux diastases digestives.

Sa composition élémentaire répond à la formule brute  $C_{21}H_{30}O_4$ .

b) *Désoxycorticostérone*. — Produit préparé initialement par synthèse. C'est un corps cristallin de PF. voisin de + 140°. Sa constitution correspond à la formule de 2.1 oxyprogestérone, soit  $C_{21}H_{30}O_3$  ; elle est donc très voisine de la corticostérone, dont elle ne diffère que par l'absence d'un groupe OH.

c) *Autres constituants actifs* :

*Déhydrocorticostérone* :  $C_{21}^{11}H_{28}^{14}O_4$ -PF. + 177-180°.

*Substance M de Reichstein* :  $C_{21}H_{30}O_5$ -PF. + 207-210°.

*Substance E de Kendall* :  $C_{21}H_{28}^{14}O_5$ -PF. voisin de + 215°.

Les cinq corps ont en 17 une chaîne latérale à fonction

CO.CH<sub>2</sub>. OH, en 3 une fonction cétonique et ils possèdent une double liaison entre 4 et 5.

d) *Relation entre la constitution chimique et l'action.* — La comparaison de l'activité cortico-surrénale spécifique des différents principes retirés de la glande ou préparés par synthèse permet de tirer les conclusions suivantes :

- ces corps sont des stérols,
- le caractère non saturé est indispensable pour conférer l'action hormonale ;
- la présence du groupe OH en 21 est indispensable pour conférer l'action ;
- la présence du groupe OH en 11 ne joue qu'un rôle accessoire ;
- la présence du groupe OH en 17 affaiblit l'activité hormonale.

#### 4. *Propriétés physiologiques des constituants actifs de la cortico-surrénale.*

Les pharmacologues ont étudié comparativement les diverses propriétés physiologiques des constituants actifs isolés par Reichstein, Kendall et Grollman ; ils ont envisagé successivement les divers effets spécifiques que les physiologistes ont observés dans le rôle de la cortico-surrénale.

Il y a lieu de remarquer que si tous ces principes actifs (mis à part l'adrénostérone à action masculinisante) ont une activité corticale qualitativement semblable, non seulement cette activité diffère beaucoup quantitativement, mais encore elle est variable suivant tel ou tel effet physiologique envisagé.

Voici, sur cette question, nos dernières connaissances, résumées par Kendall. L'action sur le métabolisme des hydrates

de carbone et sur la fonction musculaire appartient à la corticostérone et aux autres composés possédant sur le carbone II un atome d'oxygène. Ces hormones maintiennent en vie et en bonne santé les animaux surrénalectomisés. L'action sur la répartition des électrolytes appartient à la désoxycorticostérone, qui n'est pas substituée sur le carbone II. Quant aux actions sur la fonction rénale et sur le maintien en vie, elles sont attribuables avant tout à la fraction amorphe non encore définie des stéroïdes de la cortico-surrénale. Ces hormones ne sont actives qu'à de très fortes doses.

Nous résumons dans le tableau suivant l'efficacité des divers constituants isolés à fonction spécifiquement corticale.

TABLEAU I

| Corps isolés            | Action vitale | Equilibre Na/K | Assimilation des glucides | Fonct. rénale | Résistance à la fatigue | Hypertension artérielle |
|-------------------------|---------------|----------------|---------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|
| Fraction amorphe....    | ++++          | o              |                           | +++           | +                       |                         |
| Désoxycorticostérone... | ++++          | ++++           |                           | o             |                         | +++                     |
| Cortisostérone.....     | +++           | +              | +++                       |               | +++                     |                         |
| Déhydrocorticostérone.. | ++            | ++             | ++                        |               |                         |                         |
| Substance M.            | +             |                | +                         |               |                         |                         |
| Substance E.            | +             |                | +++                       |               | +++                     |                         |

On voit que les principes actifs isolés actuellement ne sont pas comparables entre eux. Il est donc probable qu'aucun d'eux, pris isolément, ne représente la totalité des principes cortico-hormonaux tels que ceux-ci existent et circulent

dans l'organisme. Aucun ne saurait suppléer complètement à l'insuffisance du fonctionnement physiologique de la glande entière.

Il est une autre question à envisager, celle de la voie d'introduction au sujet de laquelle Spanhoff a insisté. Celui-ci, utilisant comme critère le test Everse-de Fremery de la fatigabilité du rat, a expérimenté sur l'acétate de désocycorticostérone qu'il appelle Doca et sur un extrait de cortico-surrénale préparé par la firme Organon. Doca, en solution huileuse, est actif par voie sous-cutanée (80  $\gamma$  par jour, pendant 4 jours), par contre il est inactif par voie buccale aux doses de 500  $\gamma$  et même 5 mg. par jour. De même le sel de Na du phosphate, en solution aqueuse, est actif par voie sous-cutanée (500  $\gamma$ ) et inactif par voie buccale (1 mg. 5). Par contre l'extrait Organon est actif par voie buccale, et par cette voie n'est que trois fois moins actif que par voie sous-cutanée.

Toutefois c'est le prix de revient extrêmement élevé des extraits totaux purifiés et concentrés qui fait qu'on a dû renoncer à leur emploi pour leur préférer les produits synthétiques comme on va le voir ci-après.

### 5. *Emploi thérapeutique.*

Deux sortes de traitement ont été envisagés jusqu'à présent.

a) *Traitement opothérapique (hormone naturelle).* — Depuis Langlois en 1892, on s'est efforcé de traiter l'insuffisance surrénale au moyen d'extraits opothérapiques, mais sans résultat. Même insuccès avec la poudre de glande desséchée.

Dès sa préparation, la cortine de Swingle et Pfiffner fut employée en clinique, sous forme d'extrait injectable à la dose de 10 à 80 cm<sub>3</sub> par jour. La plupart des auteurs anglo-saxons

décrivent des succès remarquables dans le traitement de la maladie d'Addison. L'Ecole française est moins enthousiaste. La cortine est d'une activité inconstante, soit par suite de son impureté, soit parce que la lésion anatomique est trop évoluée pour réagir au traitement.

Quoi qu'il en soit, un inconvénient considérable de cette thérapeutique réside dans le prix trop élevé de cette préparation. Le traitement annuel correspond à un poids de capsules surrénales tel qu'il faudrait 500 bœufs pour les fournir.

b) *Traitement par les hormones synthétiques.* — Le prix prohibitif des extraits a donc conduit les cliniciens à tenter d'utiliser les principes actifs cristallisés, d'activité constante. Parmi ceux-ci, la désoxycorticostérone est très active et son prix de revient est relativement modéré. La solution huileuse d'acétate de désoxycorticostérone est utilisée en injection intramusculaire à la dose de 5 à 25 mg. par jour dans les épisodes aigus, à celle de 2 à 10 mg. dans les cas de gravité moyenne. Il convient de se méfier des doses très fortes, car Courrier a montré que la désoxycorticostérone provoque chez le rat une involution considérable des testicules.

Une diététique appropriée améliore l'efficacité du traitement. D'une part le régime est : 1° riche en chlorure de sodium (capsules ou cachets ou sérum iso- ou hypertonique) ;

2° pauvre en potassium (légumes et viandes recuites à 3 reprises dans 10 fois leur poids d'eau).

3° riche en sels tampons (carbonate et citrate de sodium).

D'autre part on associe à l'hormone cortico-surrénale l'acide ascorbique.

Récemment on a tenté d'utiliser, comme forme d'administration, l'inclusion sous la peau, de manière à rendre la résorption plus lente et plus continue.

c) *Résultats obtenus.* — Renforcé par le régime et l'association médicamenteuse, le traitement par l'acétate de désoxycorticostérone a donné des résultats intéressants. Il possède quelques inconvénients. Dès qu'on atteint la dose de 7 mg. par jour, il provoque un effet hypertenseur persistant. De plus la désoxycorticostérone ne représente que l'une des fractions hormonales et ne possède qu'une partie des propriétés de la glande ; en particulier, elle est inefficace sur la régulation de l'assimilation des glucides et sur la résistance aux infections.

On a donc tenté l'utilisation de la glande totale. A cet effet on a essayé avec succès la greffe de surrénale vivante : soit surrénale de fœtus, soit portion périphérique juxtacapsulaire de la cortico-surrénale d'adulte. Ces curieux essais ne sont pas d'une application pratique.

---

## CHAPITRE IV

### Conclusions.

L'étude clinique a permis d'observer un certain nombre de symptômes d'insuffisance ou d'hyperfonctionnement surrénal, et d'individualiser le syndrome d'Addison ainsi que les épinéphromes.

L'étude physiologique a permis de reproduire expérimentalement chez l'animal les symptômes d'hypofonctionnement et de dissocier le rôle de la médullo-surrénale de celui de la cortico-surrénale. Elle a précisé le rôle complexe du cortex, organe vital, qui en outre régularise le métabolisme des électrolytes, l'équilibre Na /K, l'assimilation des glucides, le métabolisme soufré et qui enfin intervient dans l'action de certaines vitamines.

L'étude pharmacologique a permis d'obtenir des extraits à activité cortico-surrénale spécifique et d'isoler plusieurs principes amorphes ou cristallisés doués d'activité hormonale différant entre eux qualitativement et quantitativement, de sorte que chacun d'eux ne représente qu'une partie du complexe hormonal. On a pu reconnaître également l'existence de vitamines (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C), d'hormones non spécifiques (adrénostérone, progestérone).

Parmi les substances cristallisées, toutes à noyau cyclopentano-phénanthrénique, la désoxycorticostérone, qu'on

sait préparer synthétiquement, représente, surtout à l'état d'acétate, le médicament le plus actif et le moins coûteux de la maladie d'Addison. Son action peut être renforcée par la médication hyperchlorurée, vitaminique, préhypophysaire et par un régime pauvre en potassium.

---



## DEUXIÈME PARTIE

### LE TITRAGE BIOLOGIQUE DES PRÉPARATIONS DE CORTICO- SURRÉNALE

---

Les méthodes de titrage biologique des préparations de cortico-surrénale sont extrêmement nombreuses, ce qui fait supposer qu'elles sont peu satisfaisantes ; de fait, si l'on expérimente les multiples procédés qui ont été utilisés jusqu'à ce jour, aucun ne résiste à une critique approfondie. Il n'existe pas actuellement de test suffisamment sensible, précis et spécifique qui puisse être à la base d'une méthode sûre, susceptible d'être adoptée universellement, d'être standardisée dans les différents laboratoires. Cette lacune explique la difficulté des pharmacologues à obtenir des extraits opothérapiques titrés et doués d'une activité constante ; elle a rendu difficile l'isolement des principes actifs du cortex surrénal ; elle a rendu plus difficile encore l'expression de l'activité de ces principes en unités physiologiques, qui ont elles-mêmes une valeur très discutable.

Dans les pages qui vont suivre nous passerons en revue les efforts des pharmacologues pour résoudre ces problèmes. Dans un premier chapitre nous résumerons les principales méthodes

proposées et discuterons de leur valeur respective. Dans un deuxième chapitre nous envisagerons la question des unités de dosage. Enfin dans un dernier chapitre, nous examinerons ces méthodes pour guider notre choix dans notre expérimentation personnelle.

---

## CHAPITRE PREMIER

### **Principales méthodes de titrage de la cortico-surrénale.**

Ces méthodes sont aussi variées que les tests susceptibles d'être utilisés pour le titrage.

Parmi ces tests les uns, concernant la fonction vitale de la cortico-surrénale, ont pour objet de déterminer la survie des animaux décapsulés, grâce à l'administration d'extraits cortico-surrénaux (test de survie). D'autres, concernant la fonction de régulation des électrolytes et des protides, ont pour objet de produire le retour à la normale du sérum d'animaux décapsulés sous l'influence de préparations cortico-surréaliennes (test humoral). Une troisième série de méthodes a pour objet le rétablissement de l'assimilation du glucose sous l'action de l'extrait cortico-surrénal. Un quatrième type de méthode concerne la disparition de l'adynamie ; un cinquième la résistance aux toxines ou aux poisons ; un sixième le rétablissement de la régulation thermique. Enfin un test tout récent concerne la semi-contraction spécifique des chromatophores de l'écaille de poisson.

Sans entrer dans le détail, nous passerons succinctement en revue les principes de ces divers types de méthodes.

### 1. *Survie des animaux.*

A l'imitation d'Abelous, de Langlois, de Brown-Séquard, bien des expérimentateurs ont essayé de prolonger la vie des animaux décapsulés en leur injectant des liquides de macération de surrénales. Ce test de survie a été le premier qui ait servi pour le titrage des préparations cortico-surrénales et pour l'isolement des constituants actifs de la glande. Il constitue la meilleure preuve d'efficacité qu'on doive exiger d'une telle préparation, à savoir d'empêcher l'animal bisurrénalectomisé de mourir. Il a été utilisé sur les animaux les plus divers.

Maes a rappelé les désordres profonds, physiologiques et chimiques, provoqués par le syndrome surrénoprive expérimental : troubles du fonctionnement rénal, de l'équilibre ionique et des échanges hydriques, du métabolisme des hydrates de carbone, urémie, hypercholestérinémie, diminution des échanges respiratoires, chute de la pression sanguine, asthénie. Parmi ces symptômes, les plus précoces seraient l'équilibre ionique et l'échange hydrique. On constate, en effet, tout d'abord une diurèse accrue. Tandis que l'excrétion urinaire de Na augmente et que son taux plasmatique diminue, c'est l'inverse que l'on constate pour K. Le chlore semble suivre le sort du sodium.

a) *Chien*. — Les premiers, Swingle et Pfiffner (1929), puis Vars (1934), Harrop, Weinstein, Grollman opérèrent sur le chien chez qui la décapsulation, par voie lombaire ou abdominale, en 1 ou 2 temps, est relativement facile à réaliser. L'ablation complète entraîne la mort à brève échéance (un à six jours), alors que chez l'animal traité on note une survie.

b) *Chat*. — Britton et Silvette (1931) emploient le chat.

L'ablation se pratique aisément, de préférence par voie dorsale (pour éviter le déplacement des viscères), après anesthésie à l'éther. Chez l'animal, parvenu à l'extrême limite de la prostration, on constate que le traitement par une préparation active provoque un rapide rétablissement. Au bout de 2 heures, l'animal peut manger ; mais il meurt en peu de temps si l'on cesse le traitement.

c) *Cobaye*. — Peiper a donné la technique de l'opération sur le cobaye. Anesthésie par l'acétal ou par l'uréthane. Voie ventrale et incision médiane si on enlève les deux glandes en un temps. Incision dans la région lombaire sous les fausses côtes si l'on opère en deux temps.

d) *Lapin*. — Magistris, Peiper et Schmieder ont pratiqué la décapsulation chez le lapin en un seul temps. Il convient de prendre des animaux jeunes, d'utiliser comme anesthésique l'uréthane et l'éther, d'inciser par voie ventrale. L'ablation est plus délicate à droite qu'à gauche, car il est difficile d'enlever la totalité de la glande (ce qui est indispensable) sans léser la veine cave.

e) *Souris*. — La décapsulation chez la souris est très facile et peut s'exécuter sans asepsie. Pour être réussie, cette opération doit être effectuée rapidement et sans dilacération chez des animaux jeunes, un mois environ, d'un poids de 9 à 11 gr. La température de la pièce doit être maintenue entre + 20 et 25°.

f) *Rat*. — Le rat est, dans les expériences de décapsulation, l'animal de choix en raison de la facilité de l'opération et de la résistance à l'infection : toute asepsie est superflue. Il a tenté de nombreux expérimentateurs, mais ceux-ci n'ont pu s'en-

tendre sur l'âge et le poids des sujets : adultes de 150 gr. (Reichstein), jeunes animaux âgés d'un mois (Grollman, Kutz), animaux impubères de 50 gr. (Schultzer). La survie est assurée par l'administration quotidienne de l'extrait. La nourriture doit comprendre du pain, du lait et du sel. Il faut garder l'animal dans une pièce bien chauffée. Le temps adopté pour la survie varie, suivant les auteurs, de 4 à 20 jours.

## 2. *Test humoral.*

Les études biochimiques ont montré la spécificité et la sensibilité des variations humorales sous l'influence de la décapsulation. Le test consiste à mesurer la quantité d'extrait cortico-surrénal qui maintient l'équilibre azoté chez l'animal décapsulé. Comme les prises de sang sont nombreuses, c'est principalement le chien qui a été utilisé à ce point de vue.

En 1929, Swingle et Pfiffner, en 1934 Vars considèrent la conservation du taux de l'azote résiduel dans le sérum. Plus récemment, les deux premiers expérimentateurs préférèrent employer un test moins précis, mais plus rapide, le taux de l'urée sanguine. Harrop et Weinstein proposent de mesurer le taux du Na sanguin. Récemment Luck prend aussi la teneur en urée, mais chez le rat.

## 3. *Assimilation du glucose.*

Alors que l'animal normal supporte bien l'ingestion du glucose en solution hypertonique, le décapsulé perd son pouvoir de résorption. Le glucose non résorbé reste alors dans le tube digestif, y attire l'eau et le sodium ; il se produit une diarrhée profuse rapidement mortelle (Verzar et Laszt). La technique consiste, chez le rat décapsulé et 8 jours après l'o-

pération, à introduire au moyen d'une sonde gastrique 5 cm<sup>3</sup> d'une solution de glucose à 50 %. Si l'animal n'a pas reçu d'hormone, il meurt en quelques heures ; on détermine la dose minimum qui permet la survie.

#### 4. *Test de l'adynamie.*

Un des principaux signes de l'ablation des surrénales, ainsi que de la maladie d'Addison, est la fatigabilité musculaire. Cette adynamie est sensible avant même que paraissent les tests humoraux ; et de même elle est contrebattue par les extraits avant que la composition des humeurs soit revenue à la normale. Il est à peu près certain que les surrénales renferment une substance spécifique qui agit sur l'adynamie. Aussi certains auteurs ont-ils utilisé cette propriété comme test pour le dosage.

Pour déterminer cette adynamie, différentes méthodes ont été employées ; fatigabilité musculaire, travail musculaire, facilité de nager.

A) FATIGABILITÉ MUSCULAIRE. — La base de la méthode consiste dans le fait que les animaux décapsulés et non traités se fatiguent plus vite que les animaux traités ou normaux. Diverses espèces d'animaux peuvent être utilisées pour le tirage.

a) *Grenouille*. — Kuhl, utilisant le gastrocnémien de grenouille, montre que l'excitation électrique donne des contractions normales après 7 ou 9 h. chez l'animal sain, tandis qu'il apparaît de la fatigue au bout de 2 minutes chez l'animal décapsulé.

b) *Rat*. — Hartman, Baena, Hales observent que la fatigabilité chez le rat surrénoprive non traité est plus grande

qu'après traitement. Plusieurs méthodes ont été imaginées pour mesurer et enregistrer la fatigabilité. Everse et de Fre-mery utilisent une solution de cortine renfermant par  $\text{cm}^3$  l'hormone extraite de 50 g. de surrénale. Le rat est anesthésié à l'éther. Une patte est reliée à un appareil enregistreur ; au jarret gauche on fixe une petite électrode, à la patte postérieure droite une grosse électrode qui tient lieu d'électrode indifférente. Les électrodes sont reliées au secondaire d'un inducteur. On fait une série d'excitations ; la première de 3 minutes, suivie d'une pause de  $1/2$  minute, puis 3 excitations d'une minute entrecoupées d'arrêts de  $1/2$  minute. Tandis que l'intensité de la première contraction enregistrée est peu influencée par l'ablation de la surrénale, les suivantes montrent une diminution très importante. Le traitement par la cortine rétablit la courbe normale.

Von Curtis a imaginé une roue d'épreuve (Laufrad) mue par un moteur à vitesse variable et dans laquelle on place les animaux (il faut que ceux-ci s'habituent à cette épreuve). Indovina trouve que chez les décapsulés le temps de fatigue est de  $3/4$  h. et que chez les témoins recevant une dose suffisante d'extrait il passe à 4 heures.

c) *Cobaye*. — Kuhl utilise également l'excitation électrique d'un courant induit et enregistre les contractions du gastrocnémien.

B) TRAVAIL MUSCULAIRE. — En 1933 et 1935, Ingle imagine de faire exécuter un travail au rat au moyen d'une petite roue.

C) APTITUDE A LA NATATION. — La méthode consiste à obliger un rat, auquel on a attaché un poids au bout de la queue, à traverser une cuve à la nage. Le rat décapsulé ne

peut réaliser cette performance à moins de recevoir une dose suffisante de préparation cortico-surrénale.

En répétant l'expérience sur un nombre suffisant d'animaux, cette élégante méthode permet une estimation quantitative.

### 5. *Résistance aux toxines.*

De très nombreuses expériences ont trait à la diminution de la résistance aux toxines et poisons chez les animaux surrénalectomisés. On a utilisé les toxines diphtériques et tétaniques, les cultures de staphylocoques, de streptocoques, de bacilles typhiques ; mêmes résultats avec les poisons, tels que morphine, histamine, acétonitrile, barbituriques, thallium. Les animaux employés sont le rat, la souris, le cobaye.

Les critères de l'augmentation de la résistance sont : tantôt les modifications des métabolismes (diminution du glycogène hépatique et musculaire, diminution de l'acide lactique musculaire provoquée par la toxine diphtérique), tantôt l'augmentation de la durée de survie soit chez l'animal normal (Herbrand), soit plutôt chez l'animal surrénalectomisé (De Meio et Lewis, Perla).

### 6. *Régulation thermique.*

Un des signes de l'insuffisance surrénale est le trouble de la régulation thermique.

Wyman expérimente chez le rat, dont la température rectale est de 36°6 à 38°3 et tombe à 34° après décapsulation. La réascension thermique est le premier signe de l'efficacité du traitement hormonal.

Hartman utilise des rats de 100 à 175 g. qu'il place dans un milieu dont il fait baisser la température extérieure. Il mesure alors la chute de température corporelle, soit chez l'ani-

mal normal soit chez l'animal surrénalectomisé après ou sans traitement.

Burn et Bulbring utilisent le canard dont la chute de température est mesurée au couple thermoélectrique.

*7. Action sur les chromatophores des écailles de poissons.*

Un test très récent et très élégant a été conçu par Santa et Catherine Veil, appliqué et éprouvé par Giroud et ses élèves. Il consiste dans un effet de semi-contraction spécifique de l'écaille de cyprins ou de carpes sous l'influence de l'hormone cortico-surrénale. L'action est proportionnelle à la dose et peut-être évaluée électro-photométriquement. Le test se révèle extrêmement sensible ; malheureusement il s'agit là d'une propriété qui semble très différente de celle recherchée en thérapeutique.

---

## CHAPITRE II

### Expression de l'activité des préparations de cortico-surrénale en unités.

Pour exprimer l'activité des extraits cortico-surrénaux, il est commode pour le calcul et nécessaire pour l'emploi clinique d'utiliser des unités.

Les unités proposées par les divers auteurs sont basées sur l'intensité de la réaction produite chez l'animal. Les tests adoptés sont aussi variés que les espèces animales utilisées. Nous allons les passer successivement en revue.

#### I. — DIVERSES UNITÉS PROPOSÉES.

##### 1. *Test de survie.*

a) *Chien.* — Swingle et Pfiffner définissent la « minimum maintenance dosis », c'est-à-dire la dose qui, évaluée par kg. et par jour, se montre capable de maintenir les animaux surrénalectomisés dans un état normal, l'augmentation de l'urée sanguine restant inférieure à 100 %. Elle est en général de 0 gr. 2 à 0 gr. 5 de capsule surrénale par kg. et par jour pour un chien de 8 à 14 kg.

Cette unité-chien (D. U. en anglais, H. E. en allemand) est définie, suivant divers auteurs, en envisageant la conservation du poids de l'animal et de son taux d'urée, ou d'azote résiduel sanguin, ou encore de sa teneur en sodium.

b) *Chat*. — Hartman et Pohle ont défini une unité-chat basée sur un test analogue.

c) *Lapin*. — Magistris a donné la définition d'une unité-lapin : la plus petite quantité qui, donnée chaque jour par voie sous-cutanée à un lapin bidécapsulé en un temps, est capable de le maintenir en vie au moins une semaine, l'injection du produit ayant commencé deux jours avant l'opération.

d) *Rat*. — L'unité-rat est la plus petite dose quotidienne qui maintient les animaux en vie et leur assure une croissance normale. Mais la conduite des essais varie d'une façon étonnante suivant les auteurs, qui très nombreux ont utilisé le rat comme animal d'expérience. Nous résumons ces diverses définitions d'unité dans le tableau suivant :

TABLEAU 2

| Auteurs               | Nature des animaux expérimentés                         | Durée de survie | Test adopté                                           |
|-----------------------|---------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------|
| Reichstein .....      | Adulte de 150 g.                                        | 4 jours         | Survie des 3/5.                                       |
| Kutz.....             | Jeune de 4 semain.                                      | 20 jours        | Survie de 50 %.                                       |
| Grollmann.....        | — (40 g.).                                              | ?               | ?                                                     |
| Hartman.....          | Adulte (100 à 150 g.)                                   |                 | Augmentation de poids.                                |
| Schultzer .....       | Jeune de 5 semaines (50 g.) de race spéciale.           |                 | Survie de 90 % (témoins suc-comb. dans 100 % des cas) |
| D'Amour et Funk ..... |                                                         |                 | Augment. poids de 10 % et survie de 80 %.             |
| Meio et Lewis..       | Adulte de 150 à 200 gr. recevant morphine sous-cutanée. |                 | Survie.                                               |

On voit la grande divergence qui règne entre les conditions de l'expérience.

e) *Souris*. — Bomskov et Bahnsen définissent l'unité-souris comme la dose journalière d'extrait qui, en injection quotidienne répétée pendant sept jours, chez les jeunes animaux de 9 à 11 g., maintient en vie 80 % des animaux jusqu'au 8<sup>e</sup> jour après l'épinéphrectomie.

## 2. *Test de l'adynamie.*

A notre connaissance, cette propriété a été envisagée surtout chez le rat. Kutz, Grollman et Firor définissent unité-rat la plus petite quantité d'hormone qui, administrée quotidiennement à des rats décapsulés de 150 g., est nécessaire pour maintenir ceux-ci dans la proportion d'au moins 3 animaux sur 5, à l'état normal pendant quatre jours. L'état est contrôlé par le test de fatigabilité (Everse et de Fremery), de travail musculaire (Ingle) ou de faculté de nager (Gaarens-tröm).

## 3. *Test d'assimilation du glucose.*

Utilisant l'épreuve de Verzar et Laszt dont nous avons parlé plus haut, on a défini une unité qui est la plus petite dose amenant la survie d'un rat de 150 g. une heure après l'administration du glucose.

## 4. *Test de la régulation thermique.*

Selye et Schenker placent dans une glacière maintenue à la température de  $+2$  à  $+5^{\circ}$  des rats de 35 à 50 g., 9 témoins et 9 animaux recevant la dose totale d'extrait en trois injections sous-cutanées réparties sur trois heures. L'unité est la dose minimum nécessaire pour maintenir en vie les  $2/3$  des

animaux traités au bout d'une période pendant laquelle  $2/3$  des témoins sont morts.

## II. — CORRESPONDANCE ENTRE LES DIVERSES UNITÉS.

Les unités sont aussi nombreuses que les auteurs. On a tenté vainement d'établir une correspondance entre elles. Hunter et Cantor estiment qu'une unité-rat vaut environ 20 unités-chien (test de survie). Mais selon Reichstein l'unité-rat (test de l'adynamie) vaut de 30 à 100 unités-chien.

Cette divergence ne doit pas nous étonner. Les causes d'erreurs sont extrêmement nombreuses : surrénale accessoire, régénération de glandes, susceptibilité individuelle des animaux. Comme on l'a écrit (Cahen), l'unité physiologique est « un véritable non-sens biologique, puisque la réactivité physiologique est essentiellement variable d'un animal à l'autre ».

L'unité ne saurait être définie que par un certain poids d'étalon et cet étalon n'existe pas actuellement. Le clinicien ne peut avoir une idée de l'activité d'un extrait que par le poids de la glande fraîche correspondant au volume de la préparation. Ce mode d'expression est aussi imprécis qu'infidèle.

---

### CHAPITRE III

## **Etude critique des différentes méthodes de titrage.**

Pour éprouver la valeur des méthodes proposées et pour tenter de les perfectionner ou de les rénover, il est indispensable de les étudier en se basant sur les principes directeurs du dosage biologique.

#### *1. Principes généraux.*

Le dosage biologique des extraits cortico-surrénaux doit consister à observer les effets de suppléance hormonale dans un état de déficience hormonale expérimentale. Il est donc nécessaire d'expérimenter sur un animal privé de sécrétion endocrine par bisurrénalectomie ; tout dosage effectué sur le sujet normal non décapsulé dont on se borne à diminuer la résistance par injection de toxine ou de toxique doit être éliminé.

D'autre part, pour priver l'animal de toute sécrétion endocrine, l'ablation doit être complète, et à ce point de vue il faut éliminer les espèces animales présentant des glandes accessoires méconnues ou difficiles à atteindre (chat, lapin).

Enfin, pour qu'un dosage biologique ait une valeur indiscutable, il est indispensable que le test utilisé soit voisin des effets cliniques. Seul un test basé sur les fonctions dont la carence s'observe chez l'addisonien (fonction vitale, régulation du métabolisme, réaction contre l'adynamie) devrait être utilisé ; de là une réserve sur le test de semi-contraction des mélanophores.

## 2. *Précision.*

Parmi les multiples imprécisions susceptibles d'intervenir dans le dosage, citons l'insuffisance de rigueur de certains tests, les variations individuelles de la sensibilité.

a) *Rigueur insuffisante de certains tests.* — C'est notamment le cas des tests qui comportent une part d'interprétation personnelle ou qui donnent lieu à des écarts individuels importants.

Dans notre cas, tels sont les tests de fatigabilité ou de travail musculaire pour lesquels aucune mesure objective ne peut être effectuée.

b) *Variation individuelle de la sensibilité des animaux.* — C'est là la plus importante cause d'erreur dans le dosage biologique des hormones (Cahen). Pour obvier à cet inconvénient, il y a lieu soit d'éliminer certains animaux (chat, lapin), dont les susceptibilités individuelles sont trop grandes, soit de renoncer à l'emploi de gros animaux (chien, chat et même lapin) qui ne permettent pas d'effectuer les déterminations sur un grand nombre de sujets. A ce point de vue, le rat et la souris sont les animaux les plus intéressants, soit parce qu'on peut expérimenter sur des bêtes aussi voisines que possible, élevées au laboratoire, de même race, soumises à un régime uniforme, soit parce qu'on peut utiliser la méthode statistique en employant un nombre suffisant d'animaux.

## 3. *Sensibilité.*

A cet égard, il semble que le test de l'adynamie, celui de la régulation thermique et surtout celui du chromatophore de poisson sont plus sensibles que le test de survie. Et pour ce qui est de ce dernier, parmi les divers animaux susceptibles

d'être utilisés, le chien est de beaucoup le plus sensible (60 à 100 fois plus que le rat).

#### 4. *Spécificité.*

Si le test de survie et celui d'assimilation du glucose paraissent absolument spécifiques, le test d'adynamie par contre ne présente pas le même avantage. Divers autres principes, comme l'acide ascorbique (Baena), l'adrénaline (Kuschinsky, Magistris), les extraits parathyroïdiens (Gellhorn), les esters éthyliques et méthyliques de l'acide palmitique (Lang, Stuber) sont capables de restaurer également et facilement un muscle fatigué.

En outre, les résultats sont différents suivant le test utilisé. C'est ainsi que la désoxycorticostérone est très active sur le test d'Everse — de Fremery (excitation courte) et peu active sur le test d'Ingle (travail continu).

#### 5. *Commodité.*

Parmi les diverses méthodes proposées, la plus commode au point de vue expérimental, comme la plus économique et la plus facile à réaliser, est celle qui détermine la survie chez le rat ou chez la souris. Elle est plus rapide et plus simple que celle qui est basée sur une modification humorale du métabolisme et elle est moins délicate que celle qui utilise l'adynamie.

---

## CHAPITRE IV

### Conclusions.

1° Les tests proposés pour le titrage des préparations cortico-surrénales sont multiples. Les uns concernent la survie de l'animal décapsulé (chien, chat, lapin, rat, souris) ; les autres le maintien de l'équilibre humoral, de la résorption du glucose, la résistance aux toxines, la régulation thermique.

2° Les unités définies pour exprimer l'activité des extraits cortico-surrénaux sont également nombreuses et très différentes entre elles. Elles sont en effet des unités physiologiques exprimées par l'intensité de la réaction produite sur l'animal. Aucun point de comparaison ne saurait être établi entre elles.

3° Parmi les diverses méthodes proposées, les plus spécifiques sont celles qui ont comme test la survie de l'animal après surrénalectomie ; les plus sensibles celles qui utilisent l'adynamie et la semi-contraction des chromatophores ; les plus précises celles qui déterminent la survie chez un très grand nombre d'animaux. Mais il faut tenir compte de la grande variation de la durée de survie chez le rat : influence des races, de l'âge de l'animal, des soins et de la nourriture après l'opération.

4° Aucune des méthodes proposées n'est dans l'état actuel de nos connaissances absolument satisfaisante et ne répond à toutes les exigences d'une méthode de titrage biologique.

---

## TROISIÈME PARTIE

---

# EXPÉRIMENTATION SUR LE DOSAGE BIOLOGIQUE DE L'HORMONE CORTICO-SURRÉNALE

Nous avons vu qu'aucune des nombreuses méthodes proposées par les différents expérimentateurs ne résistait à une critique serrée. Sans espérer parvenir nous-même à une solution définitive, nous avons tenté d'aborder ce difficile problème.

Dans ce but nous avons cru nécessaire, dans une première série d'expériences, de reprendre celles des méthodes qui nous semblaient les plus satisfaisantes du point de vue théorique et qui répondaient le plus aux qualités exigées pour le titrage biologique. Nous avons expérimenté sur le chien, en adoptant comme test la survie et le maintien d'équilibre de certains ions (sodium, potassium). Nous avons utilisé également le rat et la grenouille, en prenant comme critère soit la survie et le maintien de l'état général, soit la résistance à la fatigue.

Dans une seconde série d'expériences, nous avons envisagé une technique originale sur la préparation musculaire de la grenouille et sur le muscle isolé d'escargot, en utilisant un test se prêtant à une détermination quantitative, la mesure de la chronaxie de Lapicque. Les circonstances nous ont empêché de mener assez loin nos expériences.

Dans un premier chapitre, nous envisagerons les méthodes utilisant la survie et le maintien de l'état général chez le chien, le rat et la grenouille.

Dans un second chapitre, nous examinerons les épreuves basées sur la résistance à la fatigue chez le rat et la grenouille.

Dans un troisième chapitre, nous décrirons nos essais sur un organe isolé : la préparation neuromusculaire de grenouille et le pédieux d'escargot.

---

## CHAPITRE PREMIER

### **Méthode utilisant comme test la survie et le maintien d'état général des animaux décapsulés.**

Nous avons éprouvé diverses méthodes. Nous décrirons successivement celles qui expérimentent sur des homéothermes (chien, rat) et sur les poïkilothermes (grenouille).

#### A) MÉTHODE UTILISANT LE CHIEN.

Nous avons vu que le chien est utilisé par nombre d'auteurs, qui ont même défini un dog-unit. Le choix de cet animal nous a semblé indiqué, d'une part du point de vue expérimental en raison de sa grande résistance à l'infection, d'autre part du point de vue théorique à cause de la faible variation de sensibilité individuelle.

##### *I. Conditions expérimentales.*

Sans entrer dans le détail, nous signalerons seulement les précautions que l'expérience nous a conduit à reconnaître comme indispensables.

a) *Choix des animaux.* — Les chiens utilisés sont choisis de poids variant entre 6 et 12 kg., sans distinction de sexe, mais en éliminant les femelles pleines dont la gravidité prolonge la survie. Nous avons pris des bêtes de races aussi homogènes que possible (fox-terrier).

b) *Préparation des animaux et mode d'anesthésie.* — Quelques

jours avant l'opération, les animaux sont bien nourris et soumis à un régime hyperchloruré. Ils sont anesthésiés au chloralose, employé à la dose de 10 cg. par kg., en injection intraveineuse. Nous avons adopté cette anesthésique après avoir obtenu maints déboires avec le mélange de Schleich et le chloroforme. L'anesthésie est suffisamment complète et dure pendant toute l'expérience. Le seul inconvénient résulte dans l'action ébrieuse du chloralose dans les premières heures du réveil de l'animal.

c) *Précaution préopératoire.* — On administre l'hormone deux jours avant la deuxième surrénalectomie, afin d'éviter que l'animal entre dans une insuffisance surrénale grave.

d) *Précautions à prendre au cours de l'opération.* — Deux précautions semblent indispensables : réduire le choc, éviter l'infection.

Pour que l'opération entraîne un choc moindre, nous avons abordé la glande par voie lombaire plutôt que par voie médiane ou latérale. Pour éviter l'infection il est indispensable de recourir à l'asepsie habituelle aux chirurgiens.

e) *Technique opératoire.* — De très nombreuses techniques ont été proposées. Nous avons préféré celle qui est suivie pour la découverte des nerfs splanchniques, bien décrite dans le manuel de Gautrelet. L'ablation a été toujours pratiquée en 2 temps séparés par un intervalle de 15 jours, ce qui permet d'obtenir des survies plus longues.

f) *Précautions postopératoires.* — Elles sont capitales.

α) En premier lieu il convient de conserver l'animal dans une enceinte chauffée à température constante (+ 25°).

β) En outre il est indispensable d'administrer à l'animal par voie sous-cutanée une solution hypertonique de NaCl, ainsi que 1 cm<sup>3</sup> d'huile camphrée à 10 %.

γ) Enfin une dernière précaution essentielle a pour objet d'empêcher que le chien arrache son pansement, ce qui le conduit à s'infecter et à s'étriper lui-même. Nous avons essayé, sans grand succès, bien des subterfuges : pansements plâtrés, pansements recouverts soit de collodion, soit d'un manteau de toile. La technique la plus efficace nous semble d'inclure, entre deux lambeaux de la

plaie, un rouleau de gaze qu'on conserve 6 à 10 jours, jusqu'au début des cicatrisations ; l'animal, ne pouvant arracher sans douleur ce pansement, le conserve dans la plupart des cas.

g) *Tests adoptés.* — Les deux tests suivants ont été adoptés : maintien en survie, maintien de l'équilibre sodium et potassium.

α) *Maintien en survie.* Voici les signes d'insuffisance glandulaire grave : anorexie, asthénie, prostration, hypothermie, raideur des membres postérieurs ; enfin la mort s'annonce par une respiration rare et profonde, quelquefois par des convulsions.

β) *Maintien de l'équilibre sodium-potassium.* Rejetant les autres signes humoraux, nous avons choisi le taux du sodium et du potassium dans le sang, déterminé par les techniques mises au point par le Laboratoire de la Faculté.

## 2. Principe du dosage.

Il consiste essentiellement à donner à l'animal décapsulé une forte dose d'une préparation prise comme étalon et à diminuer progressivement la dose jusqu'à l'apparition de troubles généraux ou humoraux. On substitue alors à la préparation un extrait cortico-surrénal, dont on veut comparer l'action, en maintenant rigoureusement identiques les conditions de régime.

## 3. Résultats expérimentaux.

Malgré toutes ces précautions, malgré la grande habileté expérimentale d'un chirurgien qui a bien voulu nous guider de ses conseils (1), nous avons échoué dans seize cas. Onze animaux seulement ont pu être maintenus en vie pendant quelques jours (la plus grande durée est de 11 jours), grâce à l'administration d'acétate de désoxycorticostérone. L'autop-

(1) Nous tenons à remercier bien vivement le Dr Raymond Français, chirurgien de l'Hôpital de Nanterre, qui a eu l'amabilité de nous aider de sa remarquable expérience et de nous montrer sa technique impeccable.

sie permettait d'observer de l'œdème pulmonaire et une congestion rénale.

Ces résultats assez décevants sont dus, sans doute, à notre inhabileté expérimentale, mais aussi à la difficulté de la méthode. Quelque spécifique que soit le dog-test, il nous semble actuellement d'un caractère peu pratique. Particulièrement indiqué pour un essai qualitatif, le chien ne paraît pas se prêter au dosage quantitatif. C'est pourquoi nous avons jugé pratique de choisir, pour l'expérimentation, de petits animaux de laboratoire sur lesquels les essais en série restent possibles.

## B) MÉTHODE UTILISANT LE RAT.

Comme pour le chien, le rat a fait l'objet de nombreux procédés de titrage de l'activité cortico-surrénale. Examinant les nombreuses techniques proposées, nous résumerons les conditions expérimentales que nous avons été conduit à adopter.

### I. Conditions expérimentales.

a) *Choix des animaux.* — Chaque lot comprend six rats de souche aussi voisine que possible, d'un poids de 60 à 80 g., d'âge variant entre 26 et 33 jours. Pour obtenir à la fois l'homogénéité et l'absence de surrénales accessoires, il convient de prendre des animaux âgés d'un mois environ et de choisir exclusivement des rats blancs.

b) *Mode d'anesthésie des animaux.* — On place tout d'abord le rat sous une cloche renfermant un tampon imbibé d'éther. Sitôt l'anesthésie commencée, on sort l'animal de la cloche et on approche de ses narines un cornet de carton renfermant de l'ouate imbibée d'éther. On surveille l'anesthésie qui est confirmée par la disparition du réflexe oculo-palpébral, ainsi que par l'arrêt des mouvements des poils du museau. En utilisant l'éther anesthésique du Codex on n'a jamais d'intoxication mortelle.

c) *Précautions préopératoires.* — Deux jours avant la deuxième surrénalectomie, on administre à l'animal une injection de désoxycorticostérone.

d) *Technique opératoire*. — Elle est simple et aisée, car on ne redoute ni le choc ni l'infection. On opère par voie lombaire en deux temps séparés par un intervalle de 15 jours.

e) *Précautions postopératoires*. — On doit conserver l'animal dans une enceinte chauffée à  $+ 25^{\circ}$ , administrer une solution chlorurée hypertonique, donner une nourriture abondante (pain, lait), en évitant les aliments riches en potassium (légumes, viande).

f) *Test*. — Le test adopté est d'une part le maintien de l'état général, contrôlé par l'appétit et surtout par le poids de l'animal; d'autre part la survie, les phénomènes précurseurs de la mort consistant en asthénie, hypothermie, troubles intestinaux, dyspnée, enfin collapsus et convulsions.

## 2. Principe du dosage.

L'expérimentation sur le rat nécessite 18 animaux, tous aussi semblables que possible. Pour les essais on les divise en trois groupes, recevant la même médication hyperechlorurée et comprenant : le premier lot les animaux décapsulés et servant de témoins, le second recevant la préparation étalon et le troisième recevant une dose d'hormone cortico-currénale à titrer.

Pour l'observation du poids, on pèse tous les jours à la même heure les divers groupes d'animaux et on inscrit les poids sur un graphique (en abscisse le temps, en ordonnée les pesées). Quant au second test, on détermine non pas la plus petite dose qui amène la survie de la totalité des animaux, mais le pourcentage des survies en fonction des doses. On emploie ainsi la méthode statistique de Trevan, qui admet pour les produits toxiques que le pourcentage de mortalité varie proportionnellement aux doses administrées. Ici, naturellement, nous avons utilisé le critère inverse, à savoir le pourcentage de survie.

La méthode consiste donc à déterminer parallèlement le pourcentage de survie au bout d'un certain nombre de jours après la seconde surrénalectomie : 1<sup>o</sup> chez les témoins ; 2<sup>o</sup> chez les animaux recevant un produit choisi arbitrairement comme étalon ; 3<sup>o</sup> chez ceux qui reçoivent l'extrait à titrer. Pour les deux derniers lots, il est bon d'appliquer la « méthode croisée », qui consiste à effectuer l'expérience sur le même groupe d'animaux avec les deux pro-

duits successivement, en inversant l'ordre où on les administre.

Nous n'avons pas eu la possibilité de conduire jusqu'au bout cette expérimentation et nous avons dû nous limiter aux expériences préliminaires.

### 3. *Résultats expérimentaux.*

Nous envisagerons l'une après l'autre le test de survie et celui de maintien du poids.

#### 1. *Test de survie.*

Les expériences effectuées sont de trois ordres :

a) déterminer la quantité de NaCl nécessaire et suffisante pour prolonger pendant un certain nombre de jours la survie des témoins décapsulés ;

b) pour la même dose de NaCl, déterminer la quantité minimum nécessaire et suffisante de désoxycorticostérone pour amener pendant un temps nettement plus long la survie des sujets, ou bien pour un même temps la survie d'un plus grand nombre de sujets ;

c) Déterminer sur la même série de sujets la dose minimum d'extrait cortico-surrénal donnant les mêmes résultats que la désoxycorticostérone.

L'expérimentation est facile, mais elle est longue et exige un grand nombre d'animaux. Celui dont nous disposions était trop faible pour nous permettre de tracer des courbes de survie avec exactitude et précision. Il résulte de nos expériences que, si l'on adopte conventionnellement une durée de sept jours et si l'on établit au bout de ce temps le pourcentage de survie des animaux, celui-ci était, pour la race considérée :

| Dose quotidienne d'oxycorticostérone | Pourcentage |
|--------------------------------------|-------------|
| 1 mg.                                | 25 %        |
| 1,5                                  | 80 %        |
| 2 mg.                                | 100 %       |

Ainsi la dose moyenne nécessaire pour amener la survie des animaux pendant 7 jours varie entre 1 mg. 5 et 2 mg. Cette dose ne saurait être fixée d'une façon absolue. Elle varie manifestement avec la souche considérée, la saison, l'alimentation et un très grand nombre de facteurs intrinsèques et extrinsèques. Pour le dosage, il conviendrait toujours de comparer les essais à ceux d'un étalon.

#### *2° Test de maintien du poids.*

On mesure la variation du poids :

- a) chez le rat normal non décapsulé ;
- b) chez le rat décapsulé, recevant seulement une dose convenable de NaCl. ;
- c) chez le rat décapsulé, recevant la même dose de sel et soumis à un traitement par la désoxycorticostérone ;
- d) comme c), mais où l'animal est traité par un extrait cortico-surrénal (endocortène).

Nous sommes arrivés à des résultats comparables, c'est-à-dire qu'il faut donner aux rats environ 1 mg. 5 de désoxycorticostérone, ou bien 2 cm<sup>3</sup> d'extrait cortico-surrénal pour que leur poids s'accroisse comme celui des animaux non décapsulés.

#### C) MÉTHODE UTILISANT LA GRENOUILLE.

Il nous a paru intéressant d'expérimenter chez la grenouille qui, après décapsulation, meurt lentement en présentant divers signes d'insuffisance surrénale.

a) *Choix des animaux.* — Les animaux utilisés sont du genre *Rana temporaria*, d'un poids variant entre 20 et 25 grammes

b) *Technique opératoire.* — Aucune précaution particulière n'est à prendre avant l'opération. La destruction de la surrénale se réalise par cautérisation. Grâce au bistouri électrique, on peut détruire dans la même journée les deux glandes sans léser le rein.

c) *Expériences effectuées.* — Elles consistent à rechercher la dose d'hormone suffisante pour maintenir en vie les animaux.

On constitue deux groupes aussi voisins que possible. Le premier sert de témoin. Les animaux du second, pesés sur une balance sensible sous une cloche, reçoivent dans les sacs lymphatiques dorsaux une injection d'acétate de désoxycorticostérone proportionnelle à leur poids.

Les témoins réagissent lentement aux excitations. Jeté à l'eau, l'animal exécute quelques mouvements de nage, puis coule au fond en tardant à remonter à la surface. On observe de l'incoordination motrice, puis une asthénie progressive qui se termine bientôt par la mort.

Cette méthode est intéressante du point de vue qualitatif, tant en raison de la facilité et de la possibilité d'expérimenter en série que de la lenteur d'apparition des phénomènes d'insuffisance cortico-surrénale, ce qui élimine l'intoxication brusque.

Il resterait à vérifier si cette méthode est aussi applicable du point de vue quantitatif, en recherchant s'il existe une courbe d'action en fonction des doses et si la réactivité des animaux reste suffisamment constante.

Nous n'avons pu réaliser ces essais. Nous avons cependant constaté un certain inconvénient, qui est le manque de sensibilité de la grenouille à la désoxycorticostérone. Les doses de 1 mg. et 2 mg. n'empêchent pas la mort ; celle de 10 mg. assure la survie.

## CHAPITRE II

### Méthode utilisant comme test l'adynamie.

Test spécifique et assez sensible de l'activité cortico-surrénale, l'adynamie a été envisagée surtout chez le rat et chez la grenouille, avec des résultats variables suivant les auteurs.

Nous avons essayé de l'utiliser chez ces deux animaux. Chez le rat nous avons opéré sur des animaux décapsulés ; chez la grenouille nous nous sommes borné à constater la fatigabilité avant et après corticostérone chez l'animal normal.

#### A) MÉTHODE UTILISANT LE RAT.

Voici, brièvement résumées, les conditions expérimentales :

a) *Choix des animaux.* — Ceux-ci, tous de race blanche et aussi voisins que possible, sont d'un poids de 60 à 100 grammes.

b) *Dispositif expérimental.* — Pour produire la fatigue, on utilise un dispositif analogue au « Laufrad » de Von Curtis et de Kooy, c'est-à-dire une roue en grillage métallique, entraînée dans un mouvement de rotation à des vitesses variables par un moteur électrique.

c) *Test utilisé.* — C'est la fatigue, qui se manifeste par l'entraînement passif de l'animal dans le mouvement de rotation. Si on le sort alors de la cage, le rat reste immobile, semble épuisé et incapable de tout mouvement.

L'animal, revigoré par l'administration de désoxycorticostérone, résiste assez longtemps et se maintient dans la roue sensiblement à la même hauteur, c'est-à-dire au tiers inférieur.

Le temps au bout duquel l'animal cesse de courir est le temps de fatigue.

On trouve, dans le tableau suivant, les résultats de nos essais sur des rats normaux, des rats décapsulés témoins et des rats décapsulés recevant de l'acétate de désoxycorticostérone.

TABLEAU 3

| Rats normaux   |                     | Rats<br>témoins décapsulés |                     | Rats décapsulés<br>recevant<br>corticostérone |                     |
|----------------|---------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|---------------------|
| N° des<br>rats | Temps<br>de fatigue | N° des<br>rats             | Temps<br>de fatigue | N° des<br>rats                                | Temps<br>de fatigue |
| 1              | 75                  | 11                         | 45                  | 21                                            | 90                  |
| 2              | 60                  | 12                         | 90                  | 22                                            | 70                  |
| 3              | 90                  | 13                         | 60                  | 23                                            | 35                  |
| 4              | 65                  | 14                         | 50                  | 24                                            | 90                  |
| 5              | 85                  | 15                         | 70                  | 25                                            | 120                 |
| 6              | 80                  | 16                         | 35                  | 26                                            | 80                  |
| 7              | 90                  | 17                         | 40                  | 27                                            | 60                  |
| 8              | 120                 | 18                         | 65                  | 28                                            | 75                  |
| 9              | 80                  | 19                         | 60                  | 29                                            | 90                  |
| 10             | 60                  | 20                         | 90                  | 30                                            | 40                  |
| Moyenne        | 80                  | Moyenne                    | 60                  | Moyenne                                       | 75                  |

Ainsi cette méthode permet de noter une activité de la désoxycorticostérone ; toutefois elle n'est pas sans présenter plusieurs inconvénients. D'une part on observe de grandes variations individuelles et il est indispensable d'opérer sur un très grand nombre d'animaux. D'autre part le test manque de précision ; souvent le rat cesse de courir dans la roue simplement parce qu'il n'y est plus disposé ; aussitôt sorti de la cage, il se remet à courir. Enfin il est difficile d'effectuer une méthode croisée ; on ne peut comparer ensemble deux essais

successifs sur un même animal par suite de son adaptation au mouvement de rotation de la cage.

Ainsi la méthode ci-dessus, intéressante pour sa spécificité, ne saurait être que qualitative et non quantitative.

#### B) MÉTHODE UTILISANT LA GRENOUILLE.

On opère sur la préparation neuromusculaire sciatique-gastrocnémien de grenouille « *Rana temporaria* » que l'on isole selon la technique classique. La fatigue du muscle est réalisée par excitation par du courant induit au moyen du chariot de Du Bois Reymond. Le gastrocnémien est fixé au levier d'un myographe.

On inscrit d'abord, sur le cylindre enregistreur, une secousse normale. Puis on fatigue le muscle par une série d'excitations répétées. Lorsque le gastrocnémien ne réagit plus, on s'efforce de lui rendre son excitabilité en injectant un extrait cortico-surrénal sous la peau de la grenouille.

---

## CHAPITRE III

### Méthode de titrage sur un organe isolé.

On sait les avantages que présentent, dans les dosages biologiques, les techniques qui utilisent les organes isolés et non *in situ*, pourvu que ceux-ci puissent être maintenus en survie dans des conditions rigoureusement physiologiques.

Pour le titrage de l'activité des cortico-surrénales, les méthodes sont fort peu nombreuses à ce point de vue. La plus intéressante est celle qui a été mise au point depuis 1940 par le professeur Giroud et qui est basée sur les phénomènes de semi-contraction qu'exerce spécifiquement l'hormone cortico-surrénale sur les mélanophores du poisson.

Avant la publication de cette technique, nous avons envisagé depuis 1937 d'utiliser le test de l'adynamie sur deux organes isolés, le gastrocnémien de grenouille et le pédieux de l'escargot. La détermination de l'excitabilité musculaire a été, dans nos expériences, réalisée par la méthode chronaximétrique dont on sait les avantages d'objectivité, de précision et de sensibilité.

Dans une première série de recherches, nous avons expérimenté sur une préparation musculaire isolée, maintenue dans des conditions physiologiques.

Dans une seconde série d'essais, nous avons répété ces déterminations sur un muscle fatigué par une suite d'excitations électriques.

A) TITRAGE DE L'ACTIVITÉ CORTICO-SURRENALE  
SUR LE GASTROCNÉMIE ET LE PÉDIEUX.

Pour expérimenter sur la préparation musculaire isolée, nous avons choisi deux types de muscles opposés par leur vitesse d'excitabilité, le gastrocnémien de grenouille et le pédieux d'escargot.

Le gastrocnémien avait déjà été utilisé par d'Hollander qui avait trouvé que la décapsulation ne provoque aucune modification de la courbe intensité-temps obtenue en excitant le muscle au moyen de courant rectangulaire.

Nous avons utilisé une méthode analogue en étudiant, au moyen de la technique chronaximétrique, les variations de l'excitabilité musculaire en fonction des doses de désoxycorticostérone.

I. — ESSAIS SUR LE GASTROCNÉMIE.

1. *Conditions expérimentales.*

a) *Technique chronaximétrique.* — On sait que cette technique prend pour mesure d'excitabilité le temps de passage du courant pour une intensité double de la rhéobase, c'est-à-dire du seuil d'excitation pour un temps infini.

La préparation musculaire est placée dans une cuvette de paraffine remplie de la solution à étudier. Dans le gastrocnémien est piquée l'électrode négative, en argent chloruré. L'électrode positive, également impolarisable, est posée contre le muscle. Les excitations sont données par des décharges de condensateurs. Le courant, venant de l'accumulateur (10 volts), passe par un réducteur de potentiel relié aux deux armatures d'une boîte de condensateurs. Le circuit de décharge est shunté.

Nous avons déterminé, au moyen de l'appareil de Lapique, la rhéobase et la chronaxie de la préparation musculaire imbibée de Ringer et vérifié la stabilité de ces deux paramètres. Nous avons

ensuite soumis la préparation à l'action d'une solution d'acétate de désoxycorticostérone dans le Ringer et mesuré à nouveau la rhéobase et la chronaxie, en répétant ces déterminations toutes les 10 minutes jusqu'à ce que les deux paramètres soient stabilisés.

b) *Imbibition musculaire*. — Parallèlement aux mesures de chronaxie, il nous a paru intéressant d'effectuer des mesures d'imbibition musculaire afin de déterminer les variations de la perméabilité en fonction des doses de corticostérone et de voir s'il existait un rapport direct entre les variations de la chronaxie et celles de l'imbibition.

Nous avons suivi l'imbibition du muscle au moyen des variations de poids subies lorsqu'il est plongé dans une solution donnée. Il est soigneusement essuyé avec du papier filtre avant chaque pesée. Les pesées sont faites rapidement et avec précision à la microbalance Curie. On sait que la courbe de variation de poids de muscle comprend une ascension, puis une descente, puis une légère montée. Nous ne nous sommes occupé que de la première partie du phénomène arrêtant les mesures au maximum de poids, c'est-à-dire généralement au bout de trois heures.

2. *Détermination des variations de l'imbibition musculaire en fonction des doses de désoxycorticostérone* (expériences 1 à 28).

A titre d'exemple, nous donnons dans le tableau ci-contre un exemple de ces déterminations en y faisant figurer la durée du bain en minutes et le pourcentage d'accroissement du poids du muscle suivant que le liquide de Ringer a reçu ou non de la corticostérone.

TABLEAU 4

| Durée<br>du bain<br>en minutes | Liquide de Ringer |                         | Solut. d'acétat. désoxycorti-<br>cost. au 1/50.000 dans<br>le Ringer |                           |
|--------------------------------|-------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                | Poids<br>en mg.   | Pourcent.<br>du poids % | Poids en mg.                                                         | Pourcentage<br>du poids % |
| 0                              | 672               | —                       | 603                                                                  | —                         |
| 15                             | 697               | 104                     | 652                                                                  | 108                       |
| 30                             | 697               | 104                     | 654                                                                  | 108                       |
| 60                             | 697               | 104                     | 657                                                                  | 109                       |
| 180                            | 703               | 105                     | 668                                                                  | 110                       |
| 210                            | 698               | 104                     | 687                                                                  | 114                       |
| 240                            | 698               | 104                     | 702                                                                  | 116                       |
| 270                            | 692               | 103                     | 717                                                                  | 119                       |
| 300                            | 687               | 102                     | 722                                                                  | 120                       |

Nous avons résumé dans le tableau suivant les résultats de toutes les déterminations effectuées avec des solutions d'acétate de désoxycorticostérone aux concentrations de 1/100.000, 1/50.000, 1/25.000 et 1/10.000. Dans une dernière colonne nous donnons la variation de pourcentage du poids de la solution hormonale par rapport au liquide de Ringer.

TABLEAU 5

| Titre<br>des<br>solutions | N° des<br>expé-<br>riences | Action maximum       |                                 |                         | Variation<br>de la sol. hor-<br>monale par<br>rapport<br>au témoin |
|---------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                           |                            | Au bout<br>de (min.) | Pourcent. de poids<br>du muscle |                         |                                                                    |
|                           |                            |                      | Ringer<br>(témoin)              | Ringer et<br>corticost. |                                                                    |
| 1/100.000                 | 1                          | 120                  | 106                             | 142                     | + 36                                                               |
|                           | 2                          | 150                  | 114                             | 172                     | + 58                                                               |
|                           | 3                          | 150                  | 107                             | 115                     | + 8                                                                |
|                           | 4                          | 90                   | 109                             | 106                     | — 3                                                                |
|                           | 5                          | 180                  | 116                             | 115                     | — 1                                                                |
|                           | 6                          | 90                   | 110                             | 106                     | — 4                                                                |
|                           |                            |                      |                                 | Moyenne :               | + 15                                                               |
| 1/50.000                  | 7                          | 180                  | 104                             | 104                     | 0                                                                  |
|                           | 8                          | 300                  | 108                             | 119                     | + 11                                                               |
|                           | 9                          | 145                  | 112                             | 119                     | + 7                                                                |
|                           | 10                         | 105                  | 104                             | 109                     | + 5                                                                |
|                           | 11                         | 180                  | 113                             | 113                     | 0                                                                  |
|                           |                            |                      |                                 | Moyenne :               | + 5                                                                |
| 1/25.000                  | 12                         | 150                  | 109                             | 112                     | + 3                                                                |
|                           | 13                         | 180                  | 113                             | 120                     | + 7                                                                |
|                           | 14                         | 180                  | 108                             | 115                     | + 7                                                                |
|                           |                            |                      |                                 | Moyenne :               | + 6                                                                |
| 1/10.000                  | 15                         | 120                  | 102                             | 103                     | + 1                                                                |
|                           | 16                         | 120                  | 103                             | 107                     | + 4                                                                |
|                           | 17                         | 120                  | 114                             | 111                     | — 3                                                                |
|                           | 18                         | 150                  | 110                             | 109                     | — 1                                                                |
|                           | 19                         | 180                  | 122                             | 124                     | + 2                                                                |
|                           | 20                         | 180                  | 116                             | 126                     | + 10                                                               |
|                           | 21                         | 180                  | 110                             | 108                     | — 2                                                                |
|                           | 22                         | 180                  | 110                             | 111                     | + 1                                                                |
|                           | 23                         | 180                  | 106                             | 110                     | + 4                                                                |
|                           | 24                         | 180                  | 108                             | 115                     | + 7                                                                |
|                           | 25                         | 150                  | 115                             | 117                     | + 2                                                                |
|                           | 26                         | 180                  | 109                             | 114                     | + 5                                                                |
|                           | 27                         | 180                  | 113                             | 120                     | + 7                                                                |
|                           | 28                         | 210                  | 117                             | 118                     | + 1                                                                |
|                           |                            |                      |                                 | Moyenne :               | + 3                                                                |

On constate que la désoxycorticostérone augmente l'imbibition musculaire, mais que les variations sont irrégulières et non proportionnelles aux doses.

### 3. Détermination des variations de l'excitabilité musculaire (chronaxie et rhéobase).

Dans une première série d'essais (expériences 29 à 58) nous avons mesuré simultanément l'imbibition, la chronaxie et la rhéobase. Dans une seconde série (expériences 59 à 76), nous n'avons pas déterminé l'imbibition. Les résultats sont assez peu constants mais si l'on s'appuie sur un nombre suffisant de mesures, il semble bien qu'à l'augmentation de l'imbibition du gastrocnémien par rapport au témoin, sous l'action de la désoxycorticostérone, corresponde une diminution de la chronaxie musculaire.

Voici la moyenne des résultats obtenus pour la variation de chronaxie en fonction des concentrations d'acétate de désoxycorticostérone.

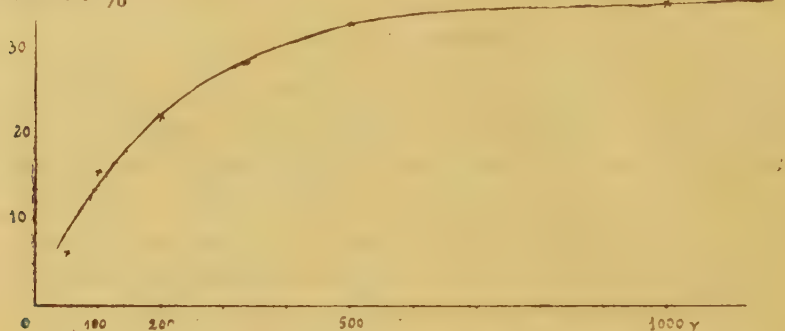
TABLEAU 6

| Titre des sol.<br>d'acétate<br>de<br>désoxycortic. | Nombre de $\gamma$<br>contenus<br>dans la cuve | Série I.<br>Diminution<br>de<br>chronaxie % | Série II<br>Diminution<br>de<br>chronaxie % | Moyennes |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|----------|
| I / 100.000                                        | 50                                             | — 6,7                                       | — 6                                         | — 6,3    |
| I / 50.000                                         | 100                                            | —                                           | — 16                                        | — 16     |
| I / 25.000                                         | 200                                            | — 24                                        | — 21                                        | — 22,5   |
| I / 10.000                                         | 500                                            | — 32                                        | — 35                                        | — 33,5   |
| I / 5.000                                          | 1000                                           | — 36                                        |                                             | — 36     |
| I / 1.000                                          | 5000                                           | — 49                                        |                                             | — 49     |

Ces résultats sont schématisés dans la courbe ci-après,

qui exprime l'abaissement de la chronaxie en fonction des doses de désoxycorticostérone.

*Diminution de  
chronaxie : %*



*Nombre de  $\gamma$  d'acétate de désoxycorticostérone contenus dans  
5 cm<sup>3</sup> de solution.*

#### 4. Discussion.

La courbe est assez régulière. A condition d'établir une moyenne sur un nombre suffisant de cas, les erreurs apparaissent comme comparables à celles qu'on observe en général dans les dosages biologiques.

Mais la méthode manque de spécificité, puisque le test utilisé est commun à tous les poisons gliocinétiques ; elle ne pourrait servir à déceler une falsification. Sa simplicité ne pourrait être mise à profit que dans des conditions bien déterminées : purification et concentration de produits fractionnaires dépourvus de tout poison gliocinétique, dosage d'hormones préalablement isolées par un procédé d'absorption spécifique, sur permutite par exemple.

Une dernière critique mérite d'être apportée à la méthode ; elle concerne sa sensibilité relativement faible. Pour obtenir

un effet assez net, une variation supérieure aux erreurs expérimentales, il faut utiliser une solution au  $1/25.000$ , soit une dose de  $200 \gamma$  de corticostérone dans une cuve de  $5 \text{ cm}^3$ .

Nous avons cherché à accroître la sensibilité de la méthode chronaximétrique en utilisant un autre muscle, le pédieux d'escargot.

## II. — ESSAIS SUR LE PÉDIEUX D'ESCARGOT.

a) *Technique*. — Nous avons employé la même technique chronaximétrique. Toutefois au lieu de condensateurs, nous nous sommes servi du chronaximètre de Lapique. Ce rhéotome permet d'obtenir des passages de courant allant du millième de seconde au dixième de seconde.

Comme pour le gastrocnémien, on maintient chaque préparation dans le Ringer.

b) *Expériences*. — Nous avons soumis les préparations stabilisées à des dilutions d'acétate de désoxycorticostérone variant de  $1/1.500.000$  à  $1/10.000$ . Pour les fortes concentrations, de  $1/500.000$  à  $1/10.000$ , on observe presque immédiatement un phénomène d'intoxication.

Aussi avons-nous plus systématiquement étudié les concentrations variant entre  $1/500.000$  et  $1/1.500.000$  (expériences 89 à 124).

La réaction est sensible aux faibles dilutions. Malheureusement elle est inconstante et n'est pas proportionnelle aux doses. Elle ne se prête donc pas à un dosage précis. En outre, l'effet n'est pas réversible et ne disparaît pas par lavage. Nous renouvelons nos réserves quant à la spécificité de ce test.

### B) TITRAGE SUR LE GASTROCNÉMIEN AMENÉ A UN ÉTAT DE FATIGUE PAR UNE SÉRIE D'EXCITATIONS ÉLECTRIQUES.

Dans une nouvelle série d'expériences nous avons provo-

qué la fatigue du gastrocnémien en le soumettant à une série d'excitations électriques par du courant induit. Sur le muscle amené par la fatigue à une chronaxie plus élevée, nous avons cherché d'une part si la corticostérone peut abaisser la chronaxie plus rapidement que chez le témoin, d'autre part si l'administration préalable d'hormone est capable d'empêcher l'élévation de chronaxie au cours de la fatigue.

a) *Technique.* — Pour réaliser la fatigue, le gastrocnémien est chargé au moyen de deux électrodes reliées au secondaire d'un chariot de Du Bois-Reymond, l'intensité étant déterminée par l'écart entre le primaire et le secondaire du chariot. On poursuit les excitations jusqu'à ce que le myogramme, inscrit sur un cylindre enregistreur, indique une courbe de fatigue typique ; dans nos essais, le temps d'excitation a varié de 5 à 10 minutes en général.

b) *Essais effectués.* — Deux séries d'essais ont été effectuées. La première a consisté à étudier l'action de la corticostérone sur un gastrocnémien préalablement fatigué par des excitations électriques. La seconde a concerné l'étude de la résistance que permet la corticostérone vis-à-vis d'un muscle soumis ultérieurement à des excitations électriques répétées.

#### 1. *Action de la corticostérone sur un gastrocnémien préalablement fatigué.*

Dans cette première série d'essais (expériences 84 à 89) on imbibe un gastrocnémien de grenouille fatigué et de chronaxie élevée (de 10 à 50 % en moyenne) par une solution d'acétate de désoxycorticostérone d'un titre variant de 1/150.000 à 1/75.000. On détermine à nouveau la chronaxie après des temps variables.

Le gastrocnémien homologue, qui sert de témoin, reste imbibé seulement de liquide de Tyrode.

Le tableau suivant résume les résultats des expériences et

montre l'action de l'acétate de désoxycorticostérone (A. D.) sur le gastrocnémien préalablement fatigué. Les variations de chronaxie sont données en pourcentage.

TABLEAU 7

| Temps<br>d'excita-<br>tion<br>(min.) | Ecart<br>du<br>chariot<br>du Bois-<br>Rey-<br>mond | Hausse<br>de la chronaxie<br>produite<br>par la fatigue |                                        | Variation subséquente<br>de la chronaxie après contact<br>du muscle avec |                   |                      |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|
|                                      |                                                    | Muscle<br>témoin                                        | Muscle<br>traité<br>ultér.par<br>A. D. | Ringer                                                                   | Ringer<br>+ A. D. | Concent.<br>en A. D. |
| 5                                    | 5                                                  | 52                                                      | 45                                     | inexcit.                                                                 | — 31              | 1/150.000            |
| 5                                    | 5                                                  | 34                                                      | 50                                     | — 13                                                                     | — 22              |                      |
| 5                                    | 5                                                  | 12                                                      | 40                                     | + 8                                                                      | — 18              |                      |
| 15                                   | 5                                                  | 33                                                      | 27                                     | + 92                                                                     | inexcit.          | 1/100.000            |
| 10                                   | 7                                                  | 10                                                      | 0                                      | — 10                                                                     | — 5               |                      |
| 10                                   | 5                                                  | 29                                                      | 40                                     | + 10                                                                     | — 30              | 1/75.000             |

## II. — *Résistance à la fatigue d'un gastrocnémien préalablement soumis à la corticostérone.*

Dans cette seconde série d'essais (expériences 78 à 82), le muscle était tout d'abord imbibé pendant 20 à 90 minutes d'une solution de désoxycorticostérone à des concentrations de 1/100.000 à 1/50.000 tandis que le gastrocnémien servant de témoin était imbibé de Ringer. Les muscles étaient ensuite fatigués par excitations électriques répétées pendant 5 à 10 minutes.

Le tableau suivant montre que la désoxycorticostérone a

tendance à réduire l'élévation de chronaxie qu'on observe sur le muscle voisin.

TABEAU 8

| N°<br>de<br>l'expér. | Temps<br>d'excitation<br>(min.) | Ecart<br>du<br>chariot<br>du<br>Bois-<br>Rey-<br>mond | Variations de chronaxie<br>après fatigue chez le |                                       | Durée<br>de<br>contact | Concentration<br>en<br>A. D. |
|----------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|------------------------------|
|                      |                                 |                                                       | muscle<br>témoin<br>(Ringer)                     | muscle<br>imbibé de<br>Ringer<br>+ AD |                        |                              |
| 81                   | 15                              | 5                                                     | + 200<br>inexcit.                                | + 5                                   | 25                     | 1/100.000                    |
|                      |                                 |                                                       |                                                  | + 2                                   | 50                     |                              |
|                      |                                 |                                                       |                                                  | inexcit.                              | 60                     |                              |
| 78                   | 5                               | 10                                                    | + 24<br>+ 70<br>+ 54                             | + 10                                  | 40                     | 1/75.000                     |
|                      |                                 |                                                       |                                                  | + 30                                  | 90                     |                              |
|                      |                                 |                                                       |                                                  | + 12                                  | 105                    |                              |
| 79                   | 5                               | 10                                                    | + 4<br>— 4                                       | + 10                                  | 40                     | 1/25.000                     |
|                      |                                 |                                                       |                                                  | + 4                                   | 90                     |                              |
| 80                   | 10                              | 10                                                    | + 23<br>— 22                                     | + 15                                  | 20                     | 1/50.000                     |
|                      |                                 |                                                       |                                                  | + 37                                  | 30                     |                              |
| 82                   | 10                              | 10                                                    | + 260<br>+ 200                                   | — 45                                  | 40                     | 1/50.000                     |
|                      |                                 |                                                       |                                                  | — 35                                  | 60                     |                              |

### III. — Discussion.

De ces quelques expériences on peut conclure que, tout au moins du point de vue qualitatif, la désoxycorticostérone a généralement pour effet d'empêcher l'élévation de chronaxie produite par la fatigue soit de se manifester, si on administre cette hormone avant l'excitation électrique, soit de

persister si on l'administre sur le muscle électrique déjà fatigué.

Ce test n'est pas assez constant pour être utilisé quantitativement.

Il resterait également à vérifier si cette action est spécifique et si elle ne s'observe pas également avec certains poisons ou avec d'autres substances (acide ascorbique, adrénaline, palmitate d'éthyle). Les conditions actuelles ne nous permettent pas de reprendre l'étude de ces diverses questions.

---

## CHAPITRE IV

### Conclusions.

Trois types de méthodes de titrage de l'hormone cortico-surrénale ont été examinées dans ce travail, les unes expérimentées sur l'animal *in vivo*, les autres sur un organe isolé.

#### 1. Méthodes utilisant comme test la survie et le maintien de l'état général de l'animal décapsulé.

a) La méthode, appliquée sur le chien surrénalectomisé en deux temps, consiste à déterminer la plus petite dose qui maintient l'animal en survie et conserve l'équilibre Na/K. Cette méthode est d'exécution très délicate et, malgré sa sensibilité et sa spécificité, ne semble pas réalisable en pratique pour un dosage.

b) La méthode, réalisée sur le rat décapsulé en deux temps, âgé d'un mois, de race blanche et soumis à un régime hyperchloruré, consiste à déterminer le pourcentage de survie de plusieurs animaux avec maintien de leur poids, comparativement à un groupe voisin du même nombre d'animaux soumis à l'administration d'un produit-étalon.

Moins sensible que la précédente, cette méthode est d'exécution facile et se prêterait au titrage quantitatif si elle pouvait être effectuée par rapport à un étalon.

c) Le procédé qui, sur la grenouille décapsulée en un temps, détermine le pourcentage de survie, offre l'avantage d'être simple, pratique et économique ; mais il manque de sensibilité.

2. *Méthodes utilisant comme test la résistance à la fatigue.*

a) Celle qui consiste à étudier la courbe de fatigue du gastrocnémien de grenouille après excitations électriques chez l'animal décapsulé, se montre d'exécution délicate.

b) Celle qui consiste à déterminer le temps de fatigue du rat épuisé par le séjour dans une cage tournante est d'observation difficile et se montre très infidèle.

3. *Méthodes expérimentées sur un organe isolé.*

Elles consistent à mesurer la variation de chronaxie produite par l'hormone corticosurrénale soit sur le gastrocnémien de grenouille et le pédieux d'escargot, maintenus dans des conditions physiologiques, soit sur le gastrocnémien de grenouille fatigué par excitations électriques répétées.

a) La baisse de chronaxie produite par une solution de désoxycorticostérone est fonction de sa concentration et réversible pour les doses n'atteignant pas la toxicité.

b) Cette baisse de chronaxie est en corrélation avec une augmentation de l'imbibition.

c) La désoxycorticostérone empêche l'élévation de chronaxie produite par la fatigue soit de se manifester si on administre l'hormone avant l'excitation électrique, soit de persister si on l'administre sur le muscle déjà fatigué.

d) Ces propriétés peuvent servir de base à une méthode de dosage qualitative, qui ne serait pas absolument spécifique.

---

## Conclusions générales.

Ce travail comprend trois parties : la première est un exposé d'ensemble des faits actuellement acquis sur la pharmacologie de la corticosurrénale, la deuxième est une étude documentaire et critique des méthodes de titrage de ses préparations, la troisième a été réservée à un exposé de la contribution personnelle que nous nous sommes efforcé d'apporter à ce titrage.

### I. — *Pharmacologie de la cortico-surrénale.*

1° La cortico-surrénale constitue une glande endocrine dont l'importance vitale et les différentes fonctions ont été nettement établies tant par les données de la pathologie humaine que par l'expérimentation sur l'animal.

2° L'activité polymorphe de la cortico-surrénale peut être attribuée à des hormones dont les principales, de nature stéroïdique, ont été isolées à l'état cristallisé, mais dont d'autres sont amorphes. Ces divers produits n'interviennent pas de la même manière vis-à-vis des nombreuses fonctions de la glande ; ils ont chacun un rôle propre et distinct.

3° Les actions pharmacodynamiques spécifiques de la cortico-surrénale ne peuvent être reproduites dans leur ensemble qu'en recourant à des extraits opothérapiques totaux convenablement purifiés, tels que le sont les cortines. Toutefois au point de vue des applications thérapeutiques ces extraits sont d'une activité insuffisante et leur prix de revient

beaucoup trop élevé. Aussi a-t-on été amené à recourir à l'une des hormones cristallisées, la désoxycorticostérone, qu'on peut produire synthétiquement d'une manière presque illimitée et dont on utilise l'acétate notablement plus actif.

## II. — *Méthodes de titrage des préparations cortico-surrénales.*

Les méthodes proposées pour le titrage des préparations cortico-surrénales sont multiples ; elles ont, en effet, pour objet le contrôle des diverses actions spécifiques et distinctes de la glande. Elles comportent des différences notables à la fois dans la nature des tests, dans les unités de mesure et enfin dans les étalons de référence.

1° *Tests.* Le manque de tests conduisant à des résultats sûrs et constants fait qu'aucune des méthodes actuellement connues ne présente les qualités de sensibilité, de précision et de rigueur qui lui permettraient d'être adoptée comme standard dans tous les laboratoires.

2° *Unités.* Les diverses unités proposées sont des unités physiologiques ; elles sont aussi variées que les tests auxquels elles s'appliquent ; elles semblent ne comporter ni données communes ni éléments de comparaison.

3° *Etalon.* Aucun étalon de cortico-surrénale ne semble avoir été jusqu'ici proposé et adopté.

## III. — *Mise au point et étude de quelques méthodes de titrage biologique des préparations cortico-surrénales.*

§ 1. *Méthodes utilisant comme test la survie des animaux (chien, rat, grenouille).*

1° La méthode ayant pour objet de déterminer la survie du chien ne peut être réalisée que dans les conditions expérimentales les plus parfaites, asepsie rigoureuse, technique im-

peccable ; elle se montre d'une exécution délicate. Sensible et spécifique, elle présente une réelle valeur qualitative, mais non quantitative.

2° La méthode, utilisant comme animal le rat, peut être appliquée au titrage biologique de la cortico-surrénale, à condition que l'on suive une technique standardisée et qu'on effectue les essais sur un nombre suffisant d'animaux. Quoique peu sensible, la méthode présente du moins l'avantage de se prêter au dosage en série et d'être simple et économique.

3° La grenouille est un animal d'expérience commode, mais trop peu sensible.

## § 2. *Méthodes utilisant comme test la résistance à la fatigue musculaire après décapsulation.*

1° La méthode où l'on trace la courbe de fatigue du gastrocnémien de grenouille après des excitations électriques répétées, est délicate et peu rigoureuse.

2° La méthode qui consiste à mesurer le temps de fatigue du rat placé dans une cage tournante, est de réalisation facile, mais est basée sur un caractère trop subjectif et souvent inconstant. Elle se révèle peu exacte.

## § 3. *Méthode chronaximétrique.*

Cette méthode a été appliquée sur quelques muscles isolés (gastrocnémien de grenouille, pédieux de l'escargot).

1° La baisse de chronaxie provoquée par la désoxycorticostérone varie régulièrement en fonction de la concentration de la solution employée.

2° La méthode est économique, car l'effet envisagé est réversible par lavage. Elle est sensible et précise si les expériences sont conduites en grandes séries, surtout si l'on com-

pare les résultats donnés par le produit à étudier avec ceux fournis par un étalon.

3<sup>o</sup> Sa spécificité n'est pas comparable à celle des méthodes précédentes ; aussi ne se prête-t-elle pas à un titrage des préparations commerciales dans lesquelles il y a lieu de rechercher les fraudes. Toutefois, lorsqu'elle est employé correctement, elle peut rendre de grands services, surtout pour le contrôle des produits définis isolés de la glande ou préparés synthétiquement.

VU : *Le Doyen,*

A. BAUDOUIN.

VU : *le Président de Thèse,*

M. TIFFENEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :  
*Le Recteur de l'Académie de Paris,*  
Gilbert GIDEL.

---

## Renseignements bibliographiques.

---

- ANDERSEN et KENNEDY. La cortico-surrénale pendant la gravidité et la lactation. *J. of Physiol.*, **77**, 159, 173 (1933).
- ANSELMINO, HEROLD et HOFFMANN. Action de l'hormone corticotrope du lobe antérieur de l'hypophyse chez divers animaux. *Z. exper. Med.*, **94**, 323-328 (1934).
- ANTOGNETTI et GERIOLA. Les tests de l'hormone cortico-surrénale. *Endocrinologia*, **10**, 631-643 (1935.)
- ATWELL. Action des extraits cortico-surrénaux sur les anoures hypophysectomisés. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **29**, 621-623 (1932).
- BAENA. Influence de l'hormone cortico-surrénale et de l'acide ascorbique sur les phénomènes biochimiques de l'activité musculaire. *Biochem. Z.*, **274**, 362-366 (1934) et *An. med. int.*, **5**, 533-547 (1936).
- BARBIERI (DE). Action de l'hormone cortico-surrénale sur la glycogénolyse *in vitro*. *Riv. pat. sper.*, **1**, 293-297 (1934).
- BARBIERI (DE). Hormone cortico-surrénale et excitation du vague. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, **10**, 152-153 (1935).
- BATTISTINI, CIONINI et HERLITZKA. Influence de l'hormone cortico-surrénale sur le métabolisme des hydrates de carbone. *Archiv. Sci. méd.*, **62**, 168-178 (1936).
- BINET. Glande surrénale et composés sulfhydrylés. *Ann. de Physiol.*, **9**, 803-805 (1933).
- BLANCHARD. L'acide ascorbique réduit le carotène et le cholestérol des cortex surrénaux. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 1122-1125 (1937).
- BLANCHETIÈRE, BINET et ARNAUDET. Capsules surrénales et glutathion. *J. Physiol. et Path. génér.*, **28**, 816-821 (1930).
- BOILOU et CHOAY. Sur les conditions de survie du rat surrénalectomisé. *C. R. Soc. Biol.*, **130**, 1108-1109 (1939).
- BOISSEZON. La corticale surrénale du cobaye et ses modifications après injection d'urine de femme enceinte. *Bull. Histol. appl.*, **13**, 129-136 (1936).
- BOMSKOV et BAHNSEN. Standardisation biologique de l'hormone cortico-surrénale. *Naunyn. Schmiedebergs Arch.*, **178**, 1-14 (1935).
- BRITTON et SILVETTE. L'hormone cortico-surrénale. *Science* (N. Y.), **1931-I**, 322-323 et 373-374.
- BRITTON et SILVETTE. Observations sur l'hormone cortico-surrénale, *Amer. J. Physiol.*, **97**, 507-508 (1931).

- BRITTON, FLIPPIN et SILVETTE. L'administration perorale de l'extrait cortico-surrénal. *Amer. J. Physiol.*, **99**, 44-51 (1941).
- BRITTON et SILVETTE. Quelques effets des extraits cortico-surrénaux sur les animaux surrénalectomisés. *Amer. J. Physiol.*, **99**, 15-32 (1931).
- BRITTON et SILVETTE. Effets de l'extrait cortico-surrénal sur le métabolisme des hydrates de carbone. *Amer. J. Physiol.*, **100**, 693-700 (1932).
- BRITTON et SILVETTE. Effets de l'extrait cortico-surrénal sur l'animal normal. *Amer. J. Physiol.*, **101**, 13-14 (1932).
- BRITTON. La fonction principale de la cortico-surrénale. *Endocrinology*, **18**, 633-634 (1932).
- BRITTON et SILVETTE. Théories de la fonction cortico-surrénale. *Science* (N. Y.), **1933-I**, 366-368.
- BRITTON et KLINE. Action de la surrénalectomie et de l'extrait cortical sur la reproduction. *Amer. J. Physiol.*, **105**, 12 (1933).
- BRITTON et SILVETTE. Les fonctions de la cortico-surrénale : action générale, sur le métabolisme des hydrates de carbone et sur la circulation. *Amer. J. Physiol.*, **107**, 190-206 (1934).
- BRITTON et KLINE. Recherches sur la reproduction et la fonction cortico-surrénale. (*Amer. J. Physiol.*, **109**, 15 (1934).
- BRITTON et SILVETTE. L'insuffisance surrénale chez les marmottes et l'opossum et théorie de la fonction cortico-surrénale. *Science* (N. Y.), **1935-II**, 230-232.
- BRITTON et KLINE. Action de la cortico-surrénale sur la reproduction et la lactation. *Amer. J. Physiol.*, **115**, 627-631 (1936).
- BRITTON et SILVETTE. La cortico-surrénale et le métabolisme des hydrates de carbone. *Cold Spring Harbor Symposia on quant. Biol.*, **5**, 357-361 (1937).
- BROUSSY. Cortico-surrénale et injections d'hémoglobine. *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 1470-1471 (1933).
- BROWNELL, LOCKWOOD et HARTMAN. Une hormone de la lactation dans le cortex surrénal. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **30**, 783-784 (1933).
- BUELL, ANDERSON et STRAUSS. Surrénale et métabolisme glucidique. *Amer. J. Physiol.*, **116**, 274 (1936).
- CACHERA et BARBIER. Les mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison et au cours de son traitement hormonal. *Paris-Méd.*, **31**, 66-73 (1941).
- CAHEN R. Sur le dosage biologique des hormones. *C. R. Congrès Union Thérap.*, Berne, **1937**, I, 35.
- CANDIA (DE). Physiopathologie de la cortico-surrénale. *Riforma med.*, 879-886 (1934).
- CARRIÈRE, MOREL et GINESTE. Influence de l'extrait cortico-surrénal sur le thymus du lapin et du rat. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 46-48 (1938).
- CARR. Effet de l'extrait cortico-surrénal sur la lactation chez la rate surrénalectomisée. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **29**, 131 (1931).

- CARR et CONNOR. Expérimentation avec les extraits cortico-surrénaux. *Ann. int. Med.*, **6**, 1225-1230 (1933).
- CARTLAND et KUIZENGA. Préparation d'extraits. *J. of biol. Chem.*, **116**, 57-64 (1936).
- CARTLAND et KUIZENGA. Essais d'extraits sur le rat et le chien. *Amer. J. Physiol.*, **117**, 678-685 (1936).
- CIAMBELLOTTI. Cortico-surrénale et maladie d'Addison. *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.*, **9**, 360-364 (1934).
- CLEGHORN. Effets de l'extrait cortico-surrénal sur la souris blanche. *J. of Physiol.*, **78**, 193-200 (1932).
- CLERGHORN, FORSTER et MC VICAR. Quelques facteurs qui influencent la survie chez le rat surrénalectomisé. *J. of Physiol.*, **86**, 229-249 (1936).
- COLLAZO, MARAÑON, RODA et TORRES. Action de l'extrait cortico-surrénal sur la cholestérinémie. *An. med. int.*, **2**, 963-975 (1933).
- COLLAZO et RODRIGUEZ. Vitamine C et extrait de cortico-surrénale. *An. med. int.*, **3**, 441-448 (1934).
- COLLAZO, MARAÑON, RODA et TORRES. Action de l'extrait cortico-surrénal sur la cholestérinémie. *Endokrinol.*, **13**, 186-196 (1933).
- COMI. L'hormone cortico-surrénale et le glycogène musculaire. *Biochimica et Ter. sper.*, **21**, 453-460 (1934).
- CONNOR. Effets de l'extrait cortico-surrénal sur les organes sexuels des animaux. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **29**, 131-134 (1931).
- COREY et BRITTON. Effets de l'extrait cortico-surrénal sur les gonades. *Science (N. Y.)*, **1931-II**, 101-102.
- COREY et BRITTON. Précocité de la maturité sexuelle par l'extrait cortico-surrénal. *Amer. J. Physiol.*, **99**, 33-43 (1931).
- COREY et BRITTON. Effets de l'extrait cortico-surrénal sur les éléments cellulaires du sang. *Amer. J. Physiol.*, **101**, 23 (1932).
- COREY et BRITTON. Modifications cytologiques du sang dans l'insuffisance surrénalienne. *Amer. J. Physiol.*, **102**, 699-706 (1932).
- COREY. Action d'une injection d'extrait cortico-surrénal sur le cycle œstral de la rate. *Amer. J. Physiol.*, **105**, 24 (1933).
- COREY. Effets de l'extrait cortico-surrénal sur l'œstrus de la rate hypophysectomisée. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **36**, 41-43 (1937).
- COURRIER. La désoxycorticostérone est capable de maintenir la grossesse ou de provoquer l'avortement. *Ann. d'Endocr.*, **1**, 533-535 (1939).
- COURRIER. Action kératinisante de la désoxycorticostérone sur le vagin. *C. R. Soc. Biol.*, **135**, 196-198 (1941).
- COURRIER et POUMEAU-DELILLE. Action de la désoxycorticostérone sur la surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, **136**, 261-262 (1942).
- CRAINICEANO, COPELMAN, BANU et SARBON. Action de l'hormone gonadotrope sur la cortico-surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, **125**, 227-228 (1937).
- CSIK. Action de l'extrait cortico-surrénal (eucortone) sur la fatigabilité

- du rat surrénalectomisé. *Arb. ung. biol. Forschginst.*, **6**, 284-291 (1933).
- CUBONI. Sur le contrôle biologique des extraits de cortico-surrénale. *Arch. ital. Sci. farmacol.*, **6**, 421-436 (1937).
- D'AMOUR et FUNK. Le rat dans l'essai de la cortine. *J. of Pharmacol.*, **62**, 307-317 (1938).
- DEL CASTILLO, LELOIR et NOVELLI. Action de l'extrait cortico-surrénal sur les glandes endocrines. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 338-340 (1934).
- DEMOLE. L'hormone cortico-surrénale et ses applications thérapeutiques. *Rev. méd. Suis. roman.*, **52**, 402-416 (1932).
- DEVINE. L'adrénaline soi-disant virtuelle dans la cortico-surrénale. *Biochemic. J.*, **30**, 1768-1774 (1936).
- EAGLE, BRITTON et KLINE. Influence des extraits cortico-surrénaux sur l'activité corporelle. *Amer. J. Physiol.*, **102**, 707-713 (1932).
- EAGLE et BRITTON. Influence de l'extrait cortico-surrénal sur l'activité musculaire. *Science (N. Y.)*, **1932**, 221-222.
- ELMER et SCHEPS. Distribution de l'iode dans les substances corticale et médullaire des capsules surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, 1374-1376 (1935).
- ENGELHART. Action de l'extrait cortico-surrénal sur l'utérus. *Klin. Wsch.*, **1930-II**, 2114-2115.
- ETIASCHWILI. Influence de l'hormone sexuelle sur la cortico-surrénale. *Zbl. Gynäk.*, **1935**, 2741-2746.
- EVANS. Le cortex surrénal et la formation endogène des hydrates de carbone. *Amer. J. Physiol.*, **114**, 297-308 (1936).
- EVERSE, DE FREMERY. Titrage de la cortine par la mesure de la fatigabilité musculaire chez le rat. *Acta. brev. neerl. Physiol.*, **2**, 150-153 (1932) et *Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, **1933**, 600-603.
- FERRARI. Cortex surrénal et glutathion. *Arch. di Fisiol.*, **34**, 364-373 (1935).
- FERREIRA DE MIRA et FONTES. Recherches sur une hormone cortico-surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, **100**, 602-604 (1929).
- FERREIRA DE MIRA, FONTES et JACOBSON. Influence des extraits cortico-surrénaux sur la survie du cobaye décapsulé. *C. R. Soc. Biol.*, **105**, 808-809 et 146-147 (1930).
- FERREIRA DE MIRA et FONTES. Survie du lapin à la double capsulectomie. *C. R. Soc. Biol.*, **109**, 502-503 (1932).
- FIANDACA. Influence de l'hormone cortico-surrénale sur quelques constituants chimiques du sang. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, **8**, 1637-1639 (1933).
- FIANDACA et CAPIZZI. Action des extraits cortico-surrénaux. *Endokrinol.*, **14**, 316-327 (1934).
- FIANDACA. Influence de l'hormone cortico-surrénale sur le métabolisme minéral. *Riv. Path. sper.*, N. S., **5**, 407-418 (1936).
- FITZHUGH. Effets de l'extrait surrénalien sur la croissance et l'activité sexuelle. *Physiol.*, **118**, 677-689 (1937).

*Amer. J.*

- FLORA (DE). Influence de l'hormone cortico-surrénale sur la synthèse du glycogène. *Riforma med.*, 1417-1423 (1933).
- FLORA (DE). Influence de la cortico-surrénale sur le métabolisme de l'acide lactique. *Riforma med.*, 128-133 (1934).
- FERNANDEZ, FOGLIA, LOLOIR et NOVELLI. Cortico-surrénale et formation du glycogène musculaire aux dépens du glucose. *C. R. Soc. Biol.*, 115, 334-337 (1934).
- FOX et WHITEHEAD. Influence de l'extrait cortico-surrénal sur les leucocytes dans le sang du lapin normal. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, 32, 756-757 (1935).
- FOX et WHITEHEAD. Action de l'extrait cortico-surrénal sur la formation d'hémolysine chez les jeunes animaux de laboratoire. *J. of Immun.*, 30, 51-62 (1936).
- FRANKE. Influence des extraits d'écorce surrénale sur le métabolisme basal chez les animaux. *C. R. Soc. Biol.*, 109, 1295-1297 (1932).
- FREUD et ESTREICHER. Hormone cortico-surrénale (cortine) et appareil sexuel. *Acta. brev. neerl. Physiol.*, 3, 82-83 (1933).
- FRIEDGOOD. Influence de la cortico-surrénale sur la fonction gonadotrope de l'hypophyse. *Science (N. Y.)*, 1937-II, 84-85.
- FUSTINONI. Survie des crapauds après destruction des surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 128, 1137-1138 (1938).
- GAARENSTROM, WATERMAN et LAQUEUR. Test de la fatigabilité. *Acta brev. neerl. Physiol.*, 7 (1937).
- GALLI. Influence de l'hormone cortico-surrénale sur le travail mécanique du cœur de grenouille surchargé. *J. exper. Med.*, 98, 7-12 (1936).
- GAUNT. La survie du rat surrénalectomisé après traitement par l'hormone corticale. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, 31, 490-493 (1934).
- GAUNT, TOBIN et GAUNT. Influence d'une nourriture fortement salée sur la survie des rats surrénalectomisés. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, 32, 134-136 (1934), et *Amer. J. Physiol.*, 111, 321-329 (1935).
- GEYER. Recherches sur l'action corticotrope du lobe antérieur de l'hypophyse et du placenta. *Bull. Soc. ital. Biol. sper.*, 9, 268-271 (1934).
- GIROUD, LEBLOND, RATSIMAMANGA, CESA, RAEBINOWICZ et HARTMANN. Rapports entre la teneur des tissus en acide ascorbique, leur morphologie et leurs fonctions. *Bull. Assoc. Anatomistes*, 1936, 170-175.
- GIROUD. Importance de l'acide ascorbique dans la fonction cortico-surrénaliennne. *Presse Méd.*, 841-843 (1940).
- GIROUD, RATSIMAMANGA et MARTINET. Action de l'acide iodo-acétique et de la phloridzine sur la fonction cortico-surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 135, 363-364 (1941).
- GIROUD A., P. GIROUD et MARTINET. Action des toxines sur la fonction cortico-surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 155, 365-366 (1941).
- GIROUD, MARTINET et PACORET. Absence d'adrénaline dans la cortico-surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 135, 90-92 (1941).
- GIROUD, SANTA et MARTINET. Microdosage biologique de l'hormone cortico-surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 134, 20-23 (1940).

- GIROUD, MARTINET et PACORET. Dosage de l'hormone cortico-surrénale dans l'urine. *C. R. Soc. Biol.*, **134**, 524-525 (1940).
- GIROUD, DESCLAUX et MARTINET. Relation entre la fonction cortico-surrénale et la pression artérielle. *Soc. d'Endocrin.*, juin 1941 ; et *Ann. Endocrin.*, **2**, 166-169 (1941) ; et *Acad. de Médecine*, 22 juillet 1941 ; et *Pr. Méd.*, 1156-1160 (octobre 1941).
- GIROUD. L'hormone surrénale de synthèse. *Sciences*, n° 37, 149-159 (1941).
- GIROUD. Les hormones cortico-surrénales. *Cours-conférences Maison de la Chimie* (1941).
- GIROUD et LEBLOND. Localisation histochimique de la vitamine C dans le cortex surrénal. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 705-706 (1934).
- GRADINESCO, SANTA et LUCAN-JONESCO. Influence de la gestation sur la durée de survie chez les animaux surrénalectomisés. *C. R. Soc. Biol.*, **120**, 356-358 (1935).
- GRADINESCO et SANTA. Action de l'extrait surrénal sur les animaux décapulés. *Endocrin. Gynec. si Obstetr.*, **1**, 373-378 (1936).
- GRADINESCO et SANTA. Sur les propriétés physiologiques des extraits cortico-surrénaux. *C. R. Soc. Biol.*, **125**, 197-200 (1937).
- GRADINESCO et SANTA. Action de l'extrait cortico-surrénal sur le cœur de grenouille isolé. *Endocrin. Gynec. si Obstetr.*, **2**, 224-229 (1937).
- GRADINESCO et SANTA. Propriétés physiologiques des extraits cortico-surrénaux. *Endocrin. Gynec. si Obstetr.*, **2**, 20-25 (1937).
- GREENE, ROWNTREE, SWINGLE et PFIFFNER. Effets d'un traitement par l'hormone cortico-surrénale sur les métabolismes dans la maladie d'Addison. *Amer. J. Méd. Sci.*, **183**, 1-23 (1932).
- GROLLMAN et FIROR. Observations sur l'hormone cortico-surrénale. *Amer. J. Physiol.*, **101**, 46 (1932).
- GROLLMAN et FIROR. Préparation d'un extrait d'hormone cortico-surrénale. *J. of biol. Chem.*, **100**, 429-439 (1933).
- GROLLMAN et FIROR. Etude sur l'hormone de la cortico-surrénale. *Amer. J. Physiol.*, **105**, 41 (1933).
- GROLLMAN et FIROR. Administration de l'hormone cortico-surrénale per os et emploi thérapeutique de la glande fraîche. *Bull. Hopkins Hosp.*, **54**, 216-224 (1934).
- GROLLMAN, FIROR et GROLLMAN. Extraction d'une hormone cortico-surrénale des corps interrénaux des poissons. *Amer. J. Physiol.*, **108**, 237-240 (1934).
- GROLLMAN et FIROR. Recherches sur l'hormone cortico-surrénale. *J. of Pharmacol.*, **51**, 130-131 (1934).
- GROLLMAN et FIROR. Relations entre l'hormone cortico-surrénale et les vitamines. *J. Nutrit.*, **8**, 569-582 (1934).
- GROLLMAN, FIROR et GROLLMAN. Simple préparation d'un extrait cortico-surrénal que l'on peut administrer per os. *J. of Biol. Chem.*, **109**, 189-200 (1935).
- GROLLMAN. Action de la cortico-surrénale sur le métabolisme des hydrates de carbone. *Amer. J. Physiol.*, **122**, 460-471 (1938).

- GROLLMAN. Recherches physiologiques et chimiques sur l'hormone de la cortico-surrénale. *Cold spring Harbor Symposia on quant Biol.*, **5**, 313-322 (1937).
- GRONCHI et CARNIELLI. Rapports entre les substances hémorragipares et l'hyperplasie de la cortico-surrénale. *Bull. Soc. ital. Biol. sper.*, **8**, 1352-1357 (1933).
- GRONCHI. Sur la présence de la phosphatidase dans la cortico-surrénale. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, **8**, 1596-1603 (1933).
- GRONCHI. Rapport entre la cortico-surrénale et la lisocithine. *Biochimica et Ter. sper.*, **20**, 562-571 (1933), 35 *Monit. Endocrin.*, **2**, 302-307 (1934).
- GRONCHI et CARNIELLI. Hyperplasie expérimentale de la cortico-surrénale. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, **9**, 1935 (1934).
- GRÜNEBERG. Problème de la dépigmentation causée par les extraits cortico-surrénaux. *Klin. Wschr.*, **1936-II**, 1060-1062.
- HALES, HASLERUD et INGLE. Temps pour le développement de l'incapacité de travail chez le chat décapsulé et chez le rat. *Amer. J. Physiol.*, **112**, 65-69 et **113**, 200-204 (1935).
- HALL et MULLER. Influence de l'hormone cortico-surrénale sur l'activité spontanée du rat normal. *Amer. J. Physiol.*, **121**, 537-546 (1938).
- HALL, CHAMBERLIN et MULLER. Effet de l'hormone cortico-surrénale sur la fertilité, la gestation et la lactation de la rate normale. *Amer. J. Physiol.*, **122**, 16-26 (1938).
- HARRIS et RAY. Vitamine C et cortico-surrénale. *Biochemic. J.*, **26**, 2067-2075 (1932).
- HARROP, SWINGLE et PFIFFNER. Effets de l'hormone cortico-surrénale sur les métabolismes. *J. of Biol. Chem.*, **92**, 56-58 (1931).
- HARROP, PFIFFNER, WEINSTEIN et SWINGLE. Etudes sur l'hormone cortico-surrénale. *Science (N. Y.)*, **1931-I**, 683-684.
- HARROP, WIDENHORN et WEINSTEIN. Effets de l'hormone cortico-surrénale sur les métabolismes. *Munch. med. Wschr.*, **1932-I**, 171-172.
- HARROP, PFIFFNER, WEINSTEIN et SWINGLE. Une méthode biologique de dosage de l'hormone cortico-surrénale : survie du chien bidécapsulé. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **29**, 449-451 (1932).
- HARROP et WEINSTEIN. Action de l'hormone cortico-surrénale sur le chien normal et surrénalectomisé. *J. of exper. Med.*, **57**, 305-333 (1933).
- HARROP. Etudes sur le cortex surrénal. *J. of exper. Med.*, **58** 1-38 (1933).
- HARROP. L'hormone « eau et sel » de la cortico-surrénale. *Bull. Hopkins Hosp.*, **59**, 25-34 (1936).
- HARROP, NICHOLSON et STRAUSS. Influence de l'hormone cortico-surrénale sur l'excrétion de l'eau et des électrolytes chez le chien surrénalectomisé. *J. of exper. Med.*, **64**, 233-251 (1936).
- HARROP. Influence de l'hormone cortico-surrénale sur l'équilibre des électrolytes et de l'eau. *Cold spring Harbor Symp. on quant. Biol.*, **5**, 375-380 (1937).

- HARTMAN F. A., MAC ARTHUR et W. E. HARTMAN. Une substance qui prolonge la vue des chats surrénalectomisés. *Proc. of Soc. exper. Biol. a. Med.*, **25**, 69-70 (1927).
- HARTMAN F. A., GRIFFITH et W. E. HARTMAN. Observations sur les chats surrénalectomisés et traités par l'hormone cortico-surrénale. *Amer. J. Physiol.*, **86**, 360-370 (1928).
- HARTMAN F. A., BROWNELL, W. E. HARTMAN, DEAN et MAC ARTHUR. L'hormone de la cortico-surrénale (la cortine). *Amer. J. Physiol.*, **86**, 353-359 (1928).
- HARTMAN et BROWNELL. L'hormone de la cortico-surrénale. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **27**, 938-939 (1930); et *Science* (N. Y.), **1930-II**, 76; et *Amer. J. Physiol.*, **93**, 655-656 (1930).
- HARTMAN. « Cortin », hormone vitale de la cortico-surrénale. *Endocrin.*, **14**, 229-232 (1930).
- HARTMAN et THORN. Une méthode biologique pour le dosage de la cortine. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **28**, 94-95 (1930).
- HARTMAN et SCOTT. Protection des animaux décapsulés contre l'intoxication des bactéries. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **28**, 478-479 (1931).
- HARTMAN, BROWNELL et HARTMAN. L'hormone de la cortico-surrénale. *Amer. J. Physiol.*, **95**, 670-680 (1930).
- HARTMAN. La cortine augmente la résistance au froid après surrénalectomie. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **28**, 702-703 (1931).
- HARTMAN et BROWNELL. Préparation de l'extrait cortico-surrénal. *Science* (N. Y.), **1931-I**, 620.
- HARTMAN et BROWNELL. L'hormone vitale de la cortico-surrénale. *Amer. J. Physiol.*, **97**, 530 (1931).
- HARTMAN et LOCKWOOD. Effet de la cortine sur le système nerveux dans l'insuffisance surrénalienne. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **29**, 141-142 (1931).
- HARTMAN et SCOTT. Action antitoxique de l'extrait cortico-surrénal chez les animaux surrénalectomisés. *J. of exper. Med.*, **55**, 63-69 (1932).
- HARTMAN, LOCKWOOD et LOCKIE. Diminution de la résistance à la chaleur dans l'insuffisance surrénalienne. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **29**, 409-410 (1931).
- HARTMAN, LOCKWOOD et BROWNELL. Etudes sur la cortico-surrénale. *Amer. J. Physiol.*, **105**, 46 (1933).
- HARTMAN, LEWIS et TOBY. Action de la cortine sur l'excrétion des électrolytes. *Endocrinology.*, **22**, 207-213 (1938).
- HARTMAN, LEWIS et TOBY. Action d'injections répétées de cortine sur l'excrétion rénale dans l'organisme normal. *Science* (N. Y.), **1937-II**, 128-129.
- HEMMINGSSEN. Etude sur l'hormone cortico-surrénale. *Skand. Arch. Physiol.*, **76**, 193-212 (1937).
- HEMMINGSSEN. Variations individuelles dans le temps de survie en cas d'insuffisance cortico-surrénale. *Acta med. scand.*, **90**, 406-411 (1938).

- HITCHCOCK, GRUBBS et HARTMAN. Effets de l'extrait de cortico-surrénale sur la consommation d'oxygène chez l'homme normal. *Amer. J. Physiol.*, **121**, 542-548 (1938).
- HOCHFELD. Influence de l'hormone cortico-surrénale sur le glycogène du foie. *Biochem. Z.*, **282**, 392-398 (1935).
- HOFFMANN. Action gonadotrope des extraits cortico-surrénaux. *Klin. Wschr.*, **1937-I**, 79-81.
- HOFFMANN. Existence d'une substance gonadotrope dans la cortico-surrénale de divers animaux. *Endokrinol.*, **20**, 225-230 (1938).
- HOFFMANN. Action de la corticostérone sur le tractus féminin. *Zbl. Gynäk.*, **1938**, 2694-2700.
- HOUSSAY et MARENZI. Extrait cortico-surrénal et résistance aux poisons chez le rat surrénalectomisé. *Rev. Soc. argent. Biol.*, **7**, 158-162 (1931) et *C. R. Soc. Biol.*, **107**, 1199-1201 (1931).
- HOUSSAY et LEWIS. Importance comparative des parties médullaire et corticale des surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, **85**, 1210-1212 (1921).
- HOWARD et GROLLMAN. Action des extraits cortico-surrénaux sur la croissance et les organes de la reproduction chez le rat normal. *Amer. J. Physiol.*, **107**, 480-489 (1934).
- HUNTER et CANTOR. L'hormone cortico-surrénale : une méthode d'essai et de préparation. *Canad. med. Assoc. J.*, **37**, 368-377 (1937).
- INDOVINA. Influence de l'hormone cortico-surrénale sur le chimisme du muscle en action. *Biochem. Z.*, **267**, 383-388 (1933).
- INGLE et KENDALL. Action de la cortine sur le rat surrénalectomisé. *Amer. J. Physiol.*, **117**, 200-202 (1936).
- INGLE et KENDALL. Atrophie de la cortico-surrénale chez le rat par la cortine à haute dose. *Science (N. Y.)*, **1937-II**, 245 ; et *Anat. Rec.*, **71**, 363-372 (1938).
- INGLE. Action de la cortine à haute dose sur la cortico-surrénale des rats normaux et hypophysectomisés. *Amer. J. Physiol.*, **124**, 369-371 (1938).
- INGLE. Test de la fatigue (travail musculaire). *Amer. J. Physiol.*, **116**, 622 (1936).
- ISSEKUTZ. Action de la cortico-surrénale sur le métabolisme des graisses. *Congrès Soc. Physiol.*, *Hongrie* (1938).
- ISSEKUTZ jun., LASZT et VERZAR. Troubles des métabolismes des graisses, des hydrates de carbone et des acides aminés par surrénalectomie et action des extraits cortico-surrénaux. *Pflügers Archiv f. g. Physiol.*, **240**, 612-641 (1938).
- KAISINGER. L'excitabilité chronaximétrique du sartorius de la grenouille normale et surrénalectomisée n'est pas modifiée par l'adjonction de l'hormone B de cortico-surrénale. *Z. Biol.*, **96**, 529-534 (1935).
- KALK. Rapport entre le lobe antérieur de l'hypophyse et la cortico-surrénale. *Dische. med. Wschr.*, **1934-I**, 893-894.
- KAMEYAMA. Le métabolisme du cholestérol et la cortico-surrénale. *J. of orient. Med.*, **18**, 8-10 (1933).

- KAPLAN. Hormone cortico-surrénale et appareil génital. *Endokrinol.*, **11**, 321-324 (1933).
- KENDALL. L'extrait cortico-surrénal. *J. amer. med. Assoc.*, **105**, 1486-1489 (1935).
- KENDALL. Une étude chimique et physiologique sur la cortico-surrénale. *Cold Spring Harbor Symposia on quant. Biol.*, **5**, 299-312 (1937) et *J. am. med. Assoc.*, **116**, 2394 (1941).
- KISS (VON). Action de l'injection intracardiaque d'hormone cortico-surrénale sur le cœur humain. *Z. exper. Med.*, **90**, 669-678 (1933).
- KLEIN. Influence de la cortico-surrénale sur le développement des organes sexuels mâles. *Endokrinol.*, **9**, 401-413 (1931).
- KLEINER, WEISMAN et MISHKIND. Ressemblance entre l'extrait purifié de cortico-surrénale et la testostérone cristallisée. *Science (N. Y.)*, **1937-II**, 159-160.
- KÆLSCHÉ et KENDALL. Relation entre l'hormone cortico-surrénale et le métabolisme de l'azote dans l'hyperthyroïdie expérimentale. *Amer. J. Physiol.*, **113**, 335-349 (1935).
- KONOMI. Rapports entre la cortico-surrénale et le métabolisme des hydrates de carbone. *J. of Bioch.*, **22**, 149-161 (1935).
- KOÖY. Comportement des rats surrénalectomisés avec et sans cortine dans une roue d'épreuve. *Acta brev. neerl. Physiol.*, **3**, 114-115 (1933).
- KUTZ. Dosage de l'hormone cortico-surrénale (survie des rats bi-décapsulés). *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **29**, 91-93 (1931).
- LACASSAGNE et RAYNAUD. Action de l'œstrine sur la zone X et sur le cortex de la surrénale chez la souris *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 1186-1189 (1937).
- LAMBERT. Traitement de la maladie d'Addison par l'implantation sous-cutanée de comprimés d'hormone synthétique. *Bull. Acad. roy. Med. Belg.*, **5**, 136-163 (1940).
- LANDSBERG, SZPIDBAUM et DWORECKI. Influence des extraits cortico-surrénaux sur le métabolisme azoté intermédiaire. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 1146-1148 (1938).
- LANG et STUBER. Chimie. *Biochem. Z.*, **284**, 256-278 (1936).
- LANG. Cortico-surrénale et chimisme musculaire. *Pflügers Arch.*, **229**, 60-85 (1931).
- LASZT et VERZAR. Empoisonnement par acide iodo-acétique et influence antagoniste de l'hormone cortico-surrénale. *Pflügers Arch.*, **236**, 693-704 (1936).
- LASZT et VERZAR. La cortico-surrénale et le métabolisme des graisses. *Biochem. Z.*, **288**, 351-358 (1936).
- LASZT et VERZAR. Troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans l'insuffisance cortico-surrénale. *Biochem. Z.*, **292**, 159-173 (1937).
- LELOIR et NOVELLI. Titration de l'hormone cortico-surrénale par la résistance à la morphine. *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 798-799 (1933).
- LOCKWOOD et HARTMAN. Rapports de la cortico-surrénale avec le scorbut. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **30**, 560, 562 (1933).

- LOCKWOOD et HARTMAN. Relations entre la cortico-surrénale et les vitamines A, B et C. *Endocrinology*, **17**, 501-521 (1933), et *Amer. J. Physiol.*, **117**, 553-558 (1936).
- LONG et ZUCKERMAN. Relation entre la cortico-surrénale et le cycle œstral. *Nature* (Lond.), **1937-I**, 1106-1107.
- MAC KAY et BARNES. Acétonurie par suite de l'absorption d'extrait cortico-surrénal. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **35**, 177-180 (1936).
- MAC KAY. Action de la cortico-surrénale sur la tolérance à la morphine. *J. of Pharmacol.*, **43**, 51-60 (1931).
- MAES. Caractères généraux du syndrome surrénoprive de la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **120**, 1344-1347 (1935) et **121**, 848-854 (1936).
- MAGISTRIS. Biochimie de la cortico-surrénale. *Biochem. Z.*, **248**, 39-54 (1932).
- MAGISTRIS. L'hormone de la cortico-surrénale. *Klin. Wschr.*, **1932-II**, 1384-1387.
- MALATO. Cortex surrénal et métabolisme de NaCl. *Giorn. clin. med.*, **17**, 841-863 (1936).
- MALMEJAC, CHEVALLIER et CHORON. Cortico-surrénale et teneur du sang en vitamine A. *C. R. Soc. Biol.*, **119**, 1158-1160 (1935).
- MARAÑON, COLLAZO et RODA. Influence de l'hormone cortico-surrénale sur l'élimination de la cholestérine par la bile. *Endocrin.*, **18**, 393-396 (1934).
- MARAÑON et COLLAZO. Action de l'hormone cortico-surrénale sur le métabolisme de la cholestérine. *Rev. endocrin.*, **13**, 1-23 (1935).
- MARMORSTON et PERLA. Influence des injections de cortine sur la résistance des rats décapsulés. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **28**, 475-477 et 1022-1024 (1931).
- MASON, MYERS et KENDALL. Chimie. *J. of biol. Chem.*, **116**, 267-276, (1936), et **114**, 613-631 (1936).
- MEDVEDEVA. La corticaline, hormone de l'écorce surrénale. *Bull. Biol. et Méd. expér. U. R. S. S.*, **1**, 280-282 (1936) et *Rev. franç. Endocrin.*, **15**, 216-220 (1937).
- MEDVEI. Action de l'hormone cortico-surrénale sur la cholestérinémie. *Z. klin. Med.*, **128**, 58 à 68 (1935).
- MEIO (DE) et LEWIS. Méthode pour le dosage biologique de l'extrait de cortico-surrénale. *C. R. Soc. biol.*, **111**, 822-824 (1932).
- MEIO (DE) et LEWIS. Recherche de l'hormone cortico-surrénale dans l'urine de l'homme normal et de la femme enceinte. *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 401-402 (1933).
- MENDEZ. Standardisation des extraits cortico-surrénaux. *Quart. J. Pharmacy*, **7**, 641-644 (1934).
- MENDEZ. Titrage des extraits cortico-surrénaux. *Rev. espan. Biol.*, **3**, 51-56 (1934).
- MIESCHER, FISCHER et TSCHOPP. Action de la désoxycorticostérone et de ses esters. *Nature*, **142**, 435-436 (1938, II).

- MIESCHER. La chimie de l'hormone cortico-surrénale au cours des 4 dernières années. *Angew. Chem.*, **51**, 551 (1938).
- MIGLIAVACCA. Sur la présence de l'hormone lutéinisante dans l'écorce surrénale. *Arch. internat. Physiol.*, **36**, 137-140 (1933).
- MISSIURO, DILL et EDWARDS. Effets de l'extrait cortico-surrénal sur le repos et le travail. *Amer. J. Physiol.*, **121**, 549-554 (1938).
- MOON. Action de l'hormone cortico-surrénale sur le développement sexuel des rats castrés. *Proc. Soc. exper Biol. a. Med.*, **37**, 36-37 (1937).
- MOSCHINI. Action d'un extrait cortico-surrénal (eucortone) sur le phosphagène musculaire chez la grenouille normale et décapsulée. *Ist. Lombardo*, **67**, 695-707 (1934).
- MOSCHINI. Surrénalectomie et phosphagène chez la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 215-221 (1934).
- NEUMANN. Etudes sur la cortico-surrénale. *Arch. Gynäk*, **162**, 158-175 et 289-320 (1936) et **160**, 481-505 (1936).
- NILSON. Métabolismes de K, Na et Cl dans l'insuffisance cortico-surrénalienne. *Amer. J. Physiol.*, **118**, 620-631 (1937).
- NOVAK. Rôle de la cortico-surrénale pendant la gestation. *Zbl. Gynäk.*, **1937**, 1931-1934.
- PERLA et SANDBERG. Rôle de la cortico-surrénale dans la production et l'utilisation de la vitamine C. *Arch. of Path.*, **23**, 372-382 (1937).
- PERLA. Rapports de la cortico-surrénale avec l'hypophysectomie. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **32**, 655-658 et 797-800 (1935).
- PIFFNER et SWINGLE. Préparation de l'hormone cortico-surrénale. *Endocrinology*, **15**, 335-340 (1931).
- PIFFNER, SWINGLE et VARS. Essai de l'hormone cortico-surrénale chez le chien surrénalectomisé. *J. of Biol. Chem.*, **104**, 701-716 (1934).
- PIFFNER, VARS et TAYLOR. Etudes sur l'hormone cortico-surrénale. *J. of biol. Chem.*, **106**, 625-651 (1934).
- PIFFNER et WINTERSTEINER. Etudes chimiques. *J. of biol. Chem.*, **111**, 585-612 (1935).
- PIFFNER, VARS, BOTT et SWINGLE. Recherches sur l'hormone cortico-surrénale. *J. of biol. Chem.*, **97** (1932) ; et *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **29**, 998-1000 et 1267-1268 (1932).
- POMPEN. Influence de la cortine sur le chien bidécapsulé. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, **1932**, 3655-3656.
- RAUSCHER. Action de l'hormone cortico-surrénale sur le travail du cœur. *Z. exper. Med.*, **98**, 1-6 (1936).
- RÉGNIER et SIMONNET. Sur le pouvoir hyperglycémiant de certains extraits de la cortico-surrénale. *Bull. Soc. chim. biol.*, **14**, 614-622 (1932).
- REICHSTEIN. Chimie. *Helv. chim. acta*, **19**, 401-412, 979-987 et 1107-1126 (1936) ; **20**, 978-991 et 1164-1179 (1937).
- REICHSTEIN. Chimie de la cortine et des substances voisines. *Ergeb. d. Vitamin. und Hormonforschung*, **1**, 334-470 (1938).
- REISS. Etude sur la fonction de la cortico-surrénale. *Endokrinol.*, **6**, 321-335 et 421-437 (1930).

- REISS, HERZOG et WINTER. Fonction de la cortico-surrénale. *Endocrinol.*, **10**, 401-409 (1932).
- REISS, EPSTEIN et GÖTHE. Posthypophyse, cortex surrénal et métabolisme des graisses. *Z. exper. Med.*, **101**, 69-86 (1937).
- RIML. Etat actuel du problème de la cortico-surrénale. *Med. Klin.*, **1938-I**, 385-388.
- ROGOFF et STEWART. L'insuffisance surrénalienne ; recherches sur le chien surrénalectomisé. *Amer. J. Physiol.*, **86**, 20-31 (1928).
- ROGOFF. Recherches sur un extrait commercial de la cortico-surrénale (eschatin). *J. amer. med. Assoc.*, **103**, 1764-1767 (1934).
- ROKHLINA. Interaction entre la thyroïde et la cortico-surrénale. *Bull. biol. et méd. exper. U. R. S. S.*, **3**, 171-174 (1937), et *Rev. franç. endocrin.*, **15**, 368-383 (1937).
- ROSENHEIM et KING. Cholestérine et hormone cortico-surrénale. *Nature (Londr.)*, **1937-I**, 1015.
- RUSSEL. Influence de l'extrait cortico-surrénal sur le métabolisme du sucre. *Amer. J. Physiol.*, **123**, 552 (1940).
- SANTA et CATHERINE VEIL. Action de la cortine sur la cellule pigmentaire ; possibilité d'utilisation de cette réaction, *C. R. Soc. Biol.*, **131**, 1172 (1939).
- SAVONA. Hormones hypophysaires et modifications de la cortico-surrénale. *Riv. ital. Ginec.*, **18**, 286-299 (1935).
- SCHACHTER et BEBEE. Essai de l'extrait cortico-surrénal. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **40**, 541 (1939).
- SCHMITZ et KUHNAU. Sur la sécrétion interne de la cortico-surrénale. *Biochem. Z.*, **259**, 301-319 (1933).
- SCHULTZER. Survie des jeunes rats surrénalectomisés. *J. of Physiol.*, **84**, 70 à 82 (1935).
- SCHULTZER. Technique de la surrénalectomie bilatérale chez les jeunes rats. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, 261-266 (1935).
- SCHULTZER. Essai biologique de l'hormone cortico-surrénale par la méthode de survie chez les jeunes rats. *J. of Physiol.*, **87**, 222-236 (1936) et *C. R. Soc. Biol.*, **122**, 978-981 (1936).
- SCHULTZE. Cortico-surrénale et lactation. *Arch. Gynäk.*, **166**, 213-216 et 242-252 (1938).
- SCHUMACKER et FIROR. Rapports entre la cortico-surrénale et le lobe antérieur de l'hypophyse. *Endocrinology* **18**, 676-692 (1934).
- SCOTT et BRADFORD. Effets de l'extrait cortico-surrénal sur le poids du thymus et la résistance à l'intoxication bactérienne. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **28**, 428-431 (1931).
- SCOTT, BRADFORD, HARTMAN et MC COY. Influence de l'extrait cortico-surrénal sur la résistance aux infections et intoxications. *Endocrinology*, **17**, 520-536 (1933).
- SELYE et SCHENKER. Méthode rapide et sensible pour le dosage biologique de l'hormone cortico-surrénale. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **39**, 518-522 (1938).

- SILVETTE. Effets de l'extrait cortico-surrénal *in vitro*. *Amer. J. Physiol.*, **101**, 94 et **102**, 693-698 (1932).
- SILVETTE et BRITTON. Action de la surrénalectomie et des extraits cortico-surrénaux sur la sécrétion rénale et sur l'eau dans les tissus. *Amer. J. Physiol.*, **104**, 399-411 (1933).
- SILVETTE. Effet de la surrénalectomie sur la balance du chlore et de l'eau. *Amer. J. Physiol.*, **109**, 97-98 (1934).
- SILVETTE et BRITTON. Modifications de Na, Cl et des protéines après surrénalectomie. *Amer. J. Physiol.*, **111**, 305-311 (1935).
- SILVETTE et BRITTON. Action de la cortico-surrénale et du lobe postérieur de l'hypophyse sur la fonction rénale. *Amer. J. Physiol.*, **121**, 528-533 (1938), et *Science (N. Y.)*, **1938-II**, 150-151.
- SIMONNET. Quelques remarques au sujet de l'action pharmacodynamique des extraits surrénaux. *Paris méd.*, **1932-II**, 32-35.
- SIMPSON. Effet de l'extrait cortico-surrénal dans la maladie d'Addison. *J. of Physiol.*, **72**, 4 et 5 P (1931).
- SIMPSON, KOHN-SPEYER et KORENCHEVSKY. Influence de l'extrait cortico-surrénal sur le rat normal et le rat castré. *Lancet*, **1933-II**, 1194-1196.
- SIMPSON, DENNISON et KORENCHEVSKY. Quelques effets de la surrénalectomie chez le rat mâle. *J. of Path.*, **39**, 569-590 (1934).
- SPANHOFF. Cortine et désoxycorticostérone. *Acta. brev. neerl.*, **10**, 92-94 (1940).
- STEIGER et REICHSTEIN. Composition chimique de l'hormone cortico-surrénale. *Nature (Lond.)*, **1937-I**, 925-926 et **1938-I**, 202; et *Helvet. chim. Acta.*, **20**, 817-827 (1937) et **21**, 161-180 et 546-564 (1938).
- STEVENS et ROGOFF. Surrénalectomie et fatigue musculaire. *Amer. J. Physiol.*, **93**, 691 (1930).
- STEWART et ROGOFF. Traitement des chiens et des chats surrénalectomisés par l'extrait cortico-surrénal. *Amer. J. Physiol.*, **88**, 162-172 (1929) et **91**, 254-264 (1929).
- STIPPICH. Action de l'hormone B de la cortico-surrénale sur le cœur de la grenouille normale ou décapsulée. *Z. Biol.*, **96**, 522-528 (1935).
- SVIRBELY et KENDALL. Vitamine C et hormone cortico-surrénale. *Amer. J. Physiol.*, **116**, 187-193 (1936).
- SWINGLE et PFIFFNER. Traitement des chats surrénalectomisés par l'extrait cortico-surrénal. *Science (N. Y.)*, **1930-I**, 321-322 et 489-490.
- SWINGLE et PFIFFNER. Un soluté aqueux de cortico-surrénale qui maintient en vie les chats surrénalectomisés. *Anat. Rec.*, **45**, 244-245 (1930).
- SWINGLE et PFIFFNER. Etudes sur l'extrait de la cortico-surrénale. *Amer. J. Physiol.*, **96**, 153-190 (1931).
- SWINGLE et PFIFFNER. L'hormone de la cortico-surrénale. *Proc. Soc. exper. Biol. a. med.*, **28**, 510-512 (1931); et *Amer. J. Physiol.*, **97**, 566 et **98**, 144-152 (1931); et *Medicine*, **11**, 371-433 (1932).
- SWINGLE, PFIFFNER, VARS, BOTT et PARKINS. Fonction vitale de l'hormone cortico-surrénale. *Science (N. Y.)*, **1933-I**, 58-64.

- SWINGLE, PEIFFNER, VARS et PARKINS. Epinéphrectomie chez le chien. *Amer. J. Physiol.*, **108**, 144-150 et 159-167 (1934).
- SWINGLE, PEIFFNER, VARS et PARKINS. Relations entre la pression sanguine, l'urée sanguine et la balance des liquides chez le chien surrénalectomisé. *Amer. J. Physiol.*, **108**, 428-437 (1934).
- SWINGLE, VARS et PARKINS. Volume du sang chez le chien surrénalectomisé. *Amer. J. Physiol.*, **109**, 488-501 (1934).
- SWINGLE. Recherches expérimentales sur la fonction de la cortico-surrénale. *Cold Spring Harbor Symposium on quant. Biol.*, **5**, 327-343 (1937).
- THADDEA. Cortico-surrénale et métabolisme des hydrates de carbone. *Z. exper. Med.*, **95**, 600-626 (1935), et *Klin. Wschr.*, **1935-I**, 295-297.
- THADDEA. Relations entre la cortico-surrénale et les glandes sexuelles. *Z. Geburtsh.*, **110**, 225-246 (1935), et *Zbl. Gynak.*, **1935**, 1208-1213.
- THADDEA. *La cortico-surrénale. Contribution à la pathologie expérimentale et clinique*. Thieme, édit. (1936).
- THADDEA et FASSHAUER. Cortico-surrénale et métabolisme de la cholestérine. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch.*, **182**, 477-498 (1936).
- THADDEA. Cortico-surrénale et régulation des leucocytes. *Med. Welt.*, **1938**, 123-126.
- THADDEA. *Emploi thérapeutique de l'hormone cortico-surrénale*. Enke, édit. (1941).
- THOMPSON et WHITEHEAD. Quelques résultats cliniques avec l'emploi de l'extrait cortico-surrénal. *Endocrinology.*, **15**, 495-507 (1931).
- THORN, LEWIS et EISENBERG. Action de la corticostérone sur l'excrétion rénale des électrolytes. *J. of exper. Med.*, **68**, 161-171 (1938).
- TIPTON. Action de la cortine sur l'échange des électrolytes dans le muscle du chat au cours de l'excitation et du repos. *Amer. J. Physiol.*, **124**, 322-327 (1938).
- TORY et LEWIS. Présence d'un facteur antagoniste dans le sérum du chien après des injections répétées de cortine. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **37**, 352-355 (1937).
- TOROK et NEUFELD. Standardisation des extraits de cortico-surrénale. *Lancet II*, 1485-1486 (1937).
- TRUSZKOVSKI et ZWEMER. Insuffisance cortico-surrénale et métabolisme du potassium. *Biochem. Z.*, **30**, 1345-1353 (1936).
- URECHIA, BENETATO et RETEZEANU. Recherches sur le potassium dans l'insuffisance surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, **123**, 197-200 (1936).
- URECHIA, BENETATO et RETEZEANU. Variations de Cl et de Na sanguins après la surrénalectomie. *Bull. Acad. Méd. Roum.*, **1**, 141-144 (1936).
- VERZAR et LASZT. Troubles de la résorption des graisses après surrénalectomie. *Bioch. Z.*, **276**, 11-16 (1935) et **278**, 396-400 (1935).
- VERZAR et LASZT. Cortico-surrénale et vitamine B<sub>2</sub>. *Pflügers Arch.*, **237**, 476-482 (1936), et *Z. Vitaminforsch.*, **5**, 265-276 (1936), et *Enzymologia* (La Haye), **3**, 16-20 (1937).

- VERZAR. Cortico-surrénale et absorption intestinale. *Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit.*, **4**, 545-546 (1937).
- VIALE. Rôle de la cortico-surrénale dans le métabolisme des hydrates de carbone. *Klin. Wschr.*, **1933-I**, 467-469.
- VIALE. L'hormone cortico-surrénale (cortine). *Monit. Endocrinologia*, **1**, 27-32 et 100-103 (1933).
- VIALE. Rôle de l'acide ascorbique dans la cortico-surrénale. *Bull. Soc. ital. Biol. sper.*, **9**, 392-394 (1934).
- WACHHOLDER et MORGENSTERN. Influence de l'hormone cortico-surrénale sur l'activité musculaire chez la grenouille normale et décapulée. *Pflügers Arch.*, **232**, 444-453 (1933).
- WEBSTER, PFIFFNER et SWINGLE. Action de l'hormone cortico-surrénale sur les échanges respiratoires du chat. *Amer. J. Physiol.*, **99**, 710-719 (1931).
- WHITEHEAD. La réaction du cholestérol de Schultz dans la cortico-surrénale. *J. of Path.*, **39**, 443-447 (1934).
- WHITEHEAD. Variations du lipoïde cortical suivant l'âge et le sexe. *J. of Anat.*, **69**, 72-78 (1934).
- WIDSTROM. Essai biologique des préparations cortico-surrénales au moyen des rats et des souris. *Acta med. scand.*, **87**, 1-13 (1935).
- WILBRANDT et LENGYEL. Influence de la cortico-surrénale sur la résorption des sucres. *Biochem. Z.*, **267**, 204-210 (1933).
- WINTER. Cortico-surrénale et appareil génital femelle. *Z. Geburtsh.*, **109**, 273-285 (1934).
- WINTERSTEINER, VARS et PFIFFNER. Recherches chimiques sur l'hormone cortico-surrénale. *J. of biol. Chem.*, **105**, C. (1934), et **109**, 100-101 (1935), et **116**, 291-305 (1936).
- WYMAN et TUM SUDEN. Efficacité de la greffe du tissu cortico-surrénalien. *Endocrinology*, **21**, 523-528 et 587-593 (1937), et *Science (N. Y.)*, **1937-I**, 589-590.
- WYMAN et TUM SUDEN. Cortico-surrénale et régulation thermique. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, **30**, 61-63 (1932).
- YOUNG et BENHAM. Extraits cortico-surrénaux et modifications des organes sexuels. *Nature (Lond.)*, **1932-II**, 700-701.
- ZUNG et VESSELOVSKY. Influence de la cortine sur la teneur du sang en glutathion. *C. R. Soc. Biol.*, **123**, 114-116 (1936).
- ZWEMER. Emploi expérimental et clinique de l'extrait cortico-surrénal. *Endocrinology*, **15**, 382-387 (1931).
- ZWEMER. Le cortex surrénal et le métabolisme des électrolytes. *Endocrinology*, **18**, 161-169 (1934).
- ZWEMER et SULLIVAN. La cortico-surrénale et la mobilisation du sucre sanguin. *Endocrinology*, **18**, 730-738 (1934), et *Amer. J. Physiol.*, **109**, 117 (1934).
- ZWEMER et TRUSZKOWSKI. La cortico-surrénale et la régulation du métabolisme du potassium. *Science (N. Y.)*, **1936-I**, 558-560, et *Endocrinology*, **21**, 40-49 (1937).

# TABLE DES MATIÈRES

---

|                   |   |
|-------------------|---|
| INTRODUCTION..... | I |
|-------------------|---|

## PREMIÈRE PARTIE

### *Étude documentaire sur la physiologie et la pharmacologie de la cortico-surrénale.*

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE I. — <i>Notions cliniques sur la surrénale.....</i>                                    | 6  |
| CHAPITRE II. — <i>Physiologie de la surrénale.....</i>                                          | 7  |
| § 1. Régulation du métabolisme des électrolytes et de l'équilibre Na/K.....                     | 9  |
| § 2. Régulation du métabolisme de l'eau.....                                                    | 10 |
| § 3. Assimilation des glucides.....                                                             | 10 |
| § 4. Evolution de certaines vitamines.....                                                      | 11 |
| § 5. Régulation du métabolisme soufré.....                                                      | 12 |
| § 6. Fonctionnement rénal.....                                                                  | 12 |
| CHAPITRE III. — <i>Pharmacologie de la cortico-surrénale...</i>                                 | 13 |
| § 1. Préparation d'extraits cortico-surrénaux.....                                              | 14 |
| § 2. Préparation de principes hormonaux cristallisés.....                                       | 14 |
| § 3. Caractères physiochimiques et constitution des principes actifs hormonaux spécifiques..... | 16 |
| § 4. Propriétés physiologiques des constituants actifs de la cortico-surrénale.....             | 17 |
| § 5. Emploi thérapeutique.....                                                                  | 19 |
| CHAPITRE IV. — <i>Conclusions.....</i>                                                          | 22 |

## DEUXIÈME PARTIE

### **Le titrage biologique des préparations de cortico-surrénale.**

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE I <sup>er</sup> . — <i>Principales méthodes de titrage de la cortico-surrénale</i> .....     | 27 |
| § 1. Survie des animaux .....                                                                         | 28 |
| § 2. Test humoral.....                                                                                | 30 |
| § 3. Assimilation du glucose.....                                                                     | 30 |
| § 4. Test de l'adynamie.....                                                                          | 31 |
| § 5. Résistance aux toxines .....                                                                     | 33 |
| § 6. Régulation thermique.....                                                                        | 33 |
| § 7. Action sur les chromatophores des écailles de poissons .....                                     | 34 |
| CHAPITRE III. — <i>Expression de l'activité des préparations de cortico-surrénale en unités</i> ..... | 35 |
| § 1. Diverses unités proposées.....                                                                   | 35 |
| § 2. Correspondance entre les diverses unités.....                                                    | 38 |
| CHAPITRE III. — <i>Étude critique des différentes méthodes de titrage</i> .....                       | 39 |
| CHAPITRE IV. — <i>Conclusions</i> .....                                                               | 42 |

## TROISIÈME PARTIE

### **Expérimentation sur le dosage biologique de l'hormone cortico-surénale.**

|                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE I <sup>er</sup> . — <i>Méthode utilisant comme test la survie et le maintien d'état général des animaux décapsulés</i> ..... | 45 |
| § 1. Méthode utilisant le chien.....                                                                                                  | 45 |
| § 2. Méthode utilisant le rat.....                                                                                                    | 48 |
| § 3. Méthode utilisant la grenouille.....                                                                                             | 51 |
| CHAPITRE II. — <i>Méthode utilisant comme test l'adynamie</i> . .....                                                                 | 53 |
| § 1. Méthode utilisant le rat.....                                                                                                    | 53 |
| § 2. Méthode utilisant la grenouille.....                                                                                             | 55 |

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE III. — <i>Méthode de titrage sur un organe isolé.....</i>                                           | 56 |
| § 1. Titrage sur le gastrocnémien et le pédieux.....                                                         | 57 |
| § 2. Titrage sur le gastrocnémien amené à un état de<br>fatigue par une série d'excitations électriques..... | 63 |
| CHAPITRE IV. — <i>Conclusions.....</i>                                                                       | 68 |
| CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....                                                                                   | 70 |
| RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES.....                                                                         | 74 |



